UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

1922-1923 N° 14

Contribution à l'Etude

DE

L'ENDOMYCES ALBICANS

(Morphologie, Cytologie, Biologie et Pouvoir pathogène)

THÈSE

présentée

et soutenue publiquement devant la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

PAR

ARMAND COLOMB

Pharmacien de 1re Classe

le Mars 1923

pour obtenir le **Diplôme de Docteur de l'Université de Strasbourg (Mention Pharmacie).**

JURY { M. A SARTORY, *Président.* / MM. BRÆMER, JADIN *Assesseurs.*

LIMOGES

IMPRIMERIE COMMERCIALE PERRETTE

7, Cours Jourdan, 7

1923

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

1922-1923 N° 14

Contribution à l'Etude

DE

L'ENDOMYCES ALBICANS

(Morphologie, Cytologie, Biologie et Pouvoir pathogène)

THÈSE

présentée

et soutenue publiquement devant la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

PAR

ARMAND COLOMB

Pharmacien de 1re Classe

le Mars 1923

pour obtenir le **Diplôme de Docteur de l'Université de Strasbourg (Mention Pharmacie).**

JURY { M. A. SARTORY, *Président.* / MM. BRÆMER, JADIN *Assesseurs.*

LIMOGES

IMPRIMERIE COMMERCIALE PERRETTE

7, Cours Jourdan, 7

1923

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. JADIN, *Doyen*, ✻, ⁂ I.
BRÆMER, *Assesseur*, ✻, ⁂ I
RENARD, *Secrétaire*.

PROFESSEURS

MM.	BRÆMER, ✻, ⁂ I	Matière médicale.
	JADIN, ✻, ⁂ I	Pharmacie chimique.
	LABORDE, ⁂ I	Chimie organique.
	SARTORY, ✻, ⁂ I, ❁	Bactériologie.
	LAVIALLE, ⁂ A	Botanique.
	GAUTIER, ⁂ I.	Pharmacie galénique.
	VOLMAR, ⁂ A, chargé du cours	Analyse chimique.

CHARGÉ DE COURS

M. VOLMAR, ⁂ A..... Physique.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	COLLARD, ⁂ A	Chimie minérale.
	LOBSTEIN, ⁂ A	Toxicologie.
	GAUTIER, ⁂ I	Zoologie.
	LABORDE, ⁂ I	Chimie biologique.
	SARTORY, ✻, ⁂ I, ❁	Botanique cryptogamique.
	BRÆMER, ✻, ⁂ I	Législation et Déontologie.
	JADIN, ✻, ⁂ I	Hydrologie et Hygiène.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	LOBSTEIN, ⁂ A	Chimie et Physique.
	COLLARD, ⁂ A	Chimie pharmaceutique.
	GARNIER	Micrographie.
	MAIRE, ⁂ A	Bactériologie et Parasitologie.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Témoignage d'affection et de reconnaissance.

A MA FEMME

A MES PARENTS, A MES AMIS

A Monsieur le Professeur JADIN

Doyen de la Faculté de Strasbourg

En reconnaissance de la sympathie bienveillante qu'il nous a témoignée.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur SARTORY

CHAPITRE PREMIER

Historique

L'affection désignée actuellement en pathologie humaine, sous le nom de « muguet », avait déjà été étudiée par les anciens. Hippocrate en a parlé, et en a fait une maladie comprise dans les στωματα αφθωεα. Galien la désignait sous le nom d'*aphtae albae* ou *aphtae infantum*.

La caractéristique du muguet est la présence dans la cavité buccale (langue, joues, palais, amygdales), de plaques crémeuses blanchâtres, d'un aspect rappelant celui de différentes autres affections de ces muqueuses. Ceci explique pour quelle raison les médecins d'avant le XIX^{e} siècle l'avaient confondue avec les aphtes et les autres productions pseudo-membraneuses. La maladie portait encore les noms de millet, blanchet, stomatite crémeuse ou pultacée. Sa nature même était inconnue. On avait constaté sa fréquence chez les enfants, les vieillards, les cachectisants, sa contagion était reconnue. L'idée d'un microbe ou d'un parasite n'était naturelle-

ment pas envisagée à cette époque, de sorte que les autres symptômes et localisations de l'affection (bronches, estomac, tube digestif, reins, etc...) étaient considérés comme des maladies différentes n'ayant aucun rapport avec le muguet buccal.

Ce n'est qu'en 1839 que Langenbeck (40) signala la nature parasitaire de l'affection. En 1842, Berg (7), de Stockholm, observe microscopiquement le parasite, et sépare la maladie du muguet des autres affections buccopharyngées avec lesquelles on l'avait confondue. La même année, Gruby (29), en France, présente sur le même sujet un mémoire à l'Académie des Sciences, et J. Müller, en Allemagne, en parle dans les *Archive für Anatomie und Physiologie*. Mais si ces auteurs reconnaissent bien la nature parasitaire de la maladie, s'ils observent « *une plante cryptogame végétant sur une membrane muqueuse vivante* », ils ne sont point d'accord pour en fixer le genre, car leurs observations ne portant que sur des examens microscopiques de plaques crémeuses, ne sont pas suffisantes pour situer le champignon dans une classification cryptogamique, d'ailleurs fort peu stable à cette époque. Gruby le nomme alors : *Sporotrichum*, puis deux ans plus tard, en 1844, il l'appelle : *Aptaphyte*.

Hoenerkoff en 1843, Vogel (81) en 1847, et Schmith en 1852 le mentionnent encore. Gübler (32) constate que pour obtenir le développement de l'affection il faut un milieu acide.

Charles Robin (62) qui, en 1847, avait fait sa thèse inaugurale sur le muguet, fait paraître en 1853 une « Histoire naturelle des parasites végétaux », où il signa-

le la présence de deux éléments dans les plaques crémeuses : cellules mycéliennes et globules ovoïdes. Il lui donne alors le nom d'*Oïdium albicans*.

Nous le voyons mentionné dans une observation de Seux (70) en 1855, Bazin (5) en parle en 1858 dans ses « Leçons cliniques sur les affections cutanées parasitaires ». En 1861, Laboulbène établit que la culture du parasite nécessite un milieu acide.

En 1865, Grisolle prétend que le parasite de Gruby n'est pas la cause du muguet. Hallier, en 1866, l'appelle : *Stemphylium polymorphum*, et Quinquaud (58), en 1868, veut le nommer : *Syringospora Robini*, car en plus de deux éléments décrits par Robin (62), il en trouve un troisième : les *tubes sporophores* qui produisent des spores.

Parrot (52), en 1869 et 1870, le décrit dans des affections gastriques et intestinales. En 1870, Haussmann (34) l'étudie, et Wagner (82), en 1874, le retrouve dans le sang. Trois ans plus tard, Grawitz (28) l'identifie avec le *Mycoderma vini*, et le *Mycoderme* poussant sur la *choucroute de Magdebourg*. La même année, Rees (60) le baptise : *Saccharomyces albicans*, et Van Tieghem en France accepte cette dénomination.

Ribbert (61), en 1879, le trouve dans un abcès du cerveau. En 1880, Damaschino (21) l'étudie et le décrit dans la gorge, et Heller (35), en 1882, montre qu'il peut végéter à l'intérieur des vaisseaux.

En 1885, Plaut (55) classe le parasite parmi les moisissures et le trouve identique au *Monilia candida* de Bonorden. Stumpf (73) émet l'opinion que le muguet

appartient à deux espèces particulières, en considérant ses deux éléments : mycélium et levure. Les travaux de Ch. Audry, en 1887, réfutent cette thèse. Ce dernier étudie le muguet dans les cultures, et en arrive à conclure que la forme filamenteuse ne se rencontre que dans les milieux liquides, tandis que la forme levure se trouverait exclusivement sur les cultures solides.

A leur tour, G. Roux et Linossier (44), en 1889 et 1890, réfutent l'opinion d'Audry (3). Ils font une étude approfondie sur la morphologie et la biologie du champignon, ils le caractérisent par la présence de kystes (chlamydospores), et trouvent que « dans les cultures du muguet, la complication de la forme croît avec le poids moléculaire de l'aliment ». Enfin ils reprennent les inoculations expérimentales déjà commencées par Klemperer (37), en 1885, et trouvant que le parasite serait plutôt à rapprocher des *Mucors* que des *Levures*, ils le classent parmi les *Hyphomycètes*. Nous verrons plus loin ce que nous devons penser de cette théorie.

En 1890, E. Laurent (42), dans le *Bulletin de la Société Belge de Médecine*, lui trouve des caractères communs avec les *Dématiés* et l'appelle : *Dematium albicans*. Mais en 1892, G. Roux et Valiat (64) montrent que par la culture sur carotte d'une parcelle de plaque crémuse, on se trouvait bien en présence d'un *Saccharomyces* et non d'un *Dematium*.

Toujours en 1890, Bouchard (10) montre l'action thérapeutique de la levure de bière dans la diphtérie, la typhoïde et le muguet. Schmorl (67) trouve des généralisations du parasite dans la rate et les reins de malades.

Achalme (1), en 1891, puis Troisier et Achalme (78), en 1893, étudient le champignon du muguet dans une angine, et le nomment *Saccharomyces anginae*.

Grasset (27), en 1893, croit trouver un nouvelle espèce de muguet dans un abcès gingival, ou tout au moins croit être en présence d'un muguet ayant acquis des propriétés spéciales.

En 1894, Fischer et Brebeck l'étudient à nouveau, et Max Stoos (72) démontre que le staphylocoque et le sreptocoque accompagnent toujours le champignon du muguet dans la cavité buccale.

En 1895, Ostrowski (51) et Charrin (17) font des recherches sur son pouvoir pathogène. Teissier (74) en parle dans les *Archives de médecine expérimentale*, et conclut à l'unité du parasite, malgré les différentes formes observées.

En 1896, Guimbretière (33) en fait l'objet d'une thèse présentée à Toulouse. Heim, en Allemagne, se basant sur les formes d'involution que l'on trouve dans les cultures, le classe parmi les *Entomophtorées*, et le genre *Empusa*. Ostrowski (51) constate, par différentes cultures, que le parasite est un aérobie vrai, et il fait un parallèle intéressant entre une infection bactérienne et une maladie mycotique due à la généralisation du champignon du muguet. Roger (63) fait des inoculations et de la vaccination chez les animaux. Il constate l'agglutination d'une culture du parasite par le sérum d'un animal vacciné.

Enfin Vuillemin P. (82) entreprend l'étude du champignon en 1896 ; ses longs et intéressants travaux, qui durèrent jusqu'en 1899, lui permirent d'en trouver la

forme parfaite dans des cultures âgées. Il a pu trouver en plus des chlamydospores, ou kystes de Roux et Linossier des *asques* donnant des spores, ce qui lui permit de le situer dans la classification cryptogamique d'une façon qui semble définitive. Il lui a donné le nom d'*Endomyces albicans* en le plaçant dans l'ordre des *Ascomycètes acarpés*.

Pendant cette période, d'autres travaux furent publiés sur le même sujet.

En 1897, Mlle Rabinowitch (58) reprend les idées émises par Plaut (55), en 1870, et produit une affection cliniquement semblable au muguet, par le *Monilia Candida*. Monnier (49), signale un cas de généralisation du muguet.

De Stoeklin (71) rencontre dans les angines une levure semblable à celle du muguet, et prétend qu'elle ne devient pathogène que par association avec d'autres microbes, en particulier le bacille diphtérique.

En 1898, Galli Valério trouve une nouvelle variété du parasite dans les selles d'un enfant. Noisette (50), dans sa thèse, croit à plusieurs champignons pouvant provoquer le muguet ; ils feraient partie d'une même espèce comprenant diverses variétés. Il les place entre les *Blastomycètes* et les *Myxomycètes*.

En 1899, Mlle Daireuva (20) bénéficiant des idées de son maître P. Vuillemin (82), de Nancy, fait une thèse où elle reprend l'étude du champignon du muguet et de son pouvoir pathogène, A son point de vue, le parasite a sa forme fondamentale dans les filaments, contrairement à Roux et Linossier, qui croient la forme levure

être primitive (1). Elle conclut en disant que si l'on ne peut affirmer que les champignons qui occasionnent le muguet, ne sont pas tous de la même espèce, on peut néanmoins les ramener au type des *Ascomycètes* et les différencier des *Saccharomyces*.

La même année Cohendy (19) fait une thèse sur le muguet infantile.

En 1901, Vuillemin (82) critique les médecins qui prennent pour du muguet toutes les angines ou stomatites crémeuses, les parasites trouvés dans ces cas ne seraient plus identiques à l'*Endomyces albicans*.

En 1902, Guilliermond (31), en étudiant les levures, cultive le champignon du muguet, il en fait la cytologie, mais n'arrive pas à trouver les kystes de Roux et Linossier (44), ni les asques de Vuillemin (82).

Par contre, Sallet (65), dans sa thèse de Bordeaux, trouve dans la flore mycosique des cavernes pulmonaires, un parasite présentant des asques et semblable à l'Endomyces albicans.

Guégen (30), en 1904, étudiant les champignons parasites de l'homme et des animaux, observe le muguet ; il croit qu'il en existe plusieurs races, capables de donner ou non des formes ascosporées. Pour cet auteur, les diverses formes cliniques de la maladie seraient dues à la présence de ces races, les unes sporogènes, les autres asporogènes.

---

(1) Linossier et C. Roux (loc. cit., 1890. *Arch. m. exp.*, p. 70) : « Cette forme levure paraît être le faciès végétatif normal de la plante, celui qui peut le plus commodément s'adapter à toutes sortes de milieux nutritifs, les filaments n'apparaissent surtout, comme nous le montrerons, qu'à titre d'organe fonctionnel, au fur et à mesure de la complication chimique de l'aliment ».

Bourguignon (12) et Mme Bourguignon commencent à parler des « formes microbiennes du muguet ». En 1904 et 1905 on mentionne leurs travaux dans différents comptes rendus de la Société de Biologie, et dans la *Gazette des Hôpitaux*. Enfin, en 1906, Bourguignon publie à Paris une thèse sur ce sujet. Il arrive au résultat suivant : le muguet peut se présenter sous forme de bacilles ou de cocci, ce dernier servirait de passage entre le bâtonnet et la cellule ovoïde ou grain de levure. Ces idées un peu particulières eurent un certain succès sur le moment, mais elles ne devaient pas tarder à être battues en brèche par des auteurs compétents. C'est ainsi que notre maître, M. le Professeur Sartory (66), reprenant les idées et les travaux de Bourguignon, démontre que les formes nouvelles trouvées ne sont que des impuretés dues à des défauts de technique. Les formes bacille ne sont autres que le *Bacillus coli*, les spores des bâtonnets sont des *corpuscules métachromatiques*. Des échantillons de diverses origines (bouche, estomac, intestin) isolés par plaque sur gélose ne donnent jamais microscopiquement de formes microbiennes. Enfin des séries de culture de différents milieux montrent un certain polymorphisme dans l'appareil végétatif du muguet, mais dit-il « nous ne pouvons admettre que le muguet est susceptible de revêtir successivement les formes bacille, leptothrix et cocci. Ces formes sont, à notre avis, des impuretés n'ayant aucune relation avec l'*Endomyces albicans*.

En 1906, Rajat (59) reprend l'étude de l'*Endomyces albicans*, réfute également les théories microbiennes, et admet les travaux de Vuillemin sans pourtant arriver

à produire des asques. Il préfère considérer le champignon comme un type servant de passage entre les *Saccharomyces* et les *Endomyces* en le rapprochant du genre *Saccharomycopsis*.

Depuis cette époque, de nombreuses recherches et observations sur les levures en général et quelquefois sur l'*Endomyces albicans*, ont été faites. On en retrouve des échos et des résumés dans différents périodiques ou revues, en particulier dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur*, la *Revue Mycologique* et les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences ou de la Société de Biologie. Il nous paraît impossible de tout signaler.

En 1911, Pénau (53), dans sa thèse sur la Cytologie de quelques microorganismes, fait une longue étude sur l'*Endomyces albicans* et donne la structure intime de la cellule, du noyau, des corpuscules métachromatiques et des formations basophiles.

Pendant la période qui suit, nous trouvons Poenaru (56), en 1911, qui signale le muguet chez les porcs ; Castellani (16) trouve différentes races d'*Endomyces* chez des malades à Ceylan. En 1913, Beauverie et Lesieur (6) en trouvent une autre variété dans le sang d'une malade atteinte d'une septicémie mortelle. Thiry (75), en 1914, signale un muguet spontané chez le singe.

En 1919, de Mello et Paes recueillent un champignon voisin de l'*Endomyces albicans* dans les crachats d'un asthmatique. Senez (68), dans les crachats d'un malade considéré comme tuberculeux, trouve un champignon ressemblant à celui du muguet, mais présentant une aversion pour les milieux acides.

Enfin Castellani (16), à la suite de ses observations sur la maladie du muguet depuis 1910, a pu isoler 43 espèces de *Monilia*. Il en conclut que le muguet est causé par plusieurs espèces appartenant à des familles et des genres très différents. Le muguet constituerait donc un groupe de manifestations cliniques, plutôt qu'une entité morbide.

Par l'historique qui précède, il est aisé de voir que la maladie du muguet et son champignon ont fait l'objet de nombreuses études et de patientes et longues recherches. Les opinions les plus différentes ont été émises, les noms les plus divers lui ont été attribués. Est-il beaucoup de microbes ou de parasites qui, en si peu de temps, aient pris tant de noms dissemblables ? Rappelons pour mémoire :

1842. *Sporotrichum*, par Gruby (29).
1844. *Aptaphyte*, par Gruby.
1847. *Oïdium albicans*, par Ch. Robin (62).
1866. *Stemphylium polymorphum*, par Hallier.
1868. *Syringospora Robini*, par Quinquaud (58).
1874. *Mycoderma vini*, par Grawitz (28).
1874. *Saccharomyces albicans*, par Rees (60).
1885. *Monilia candida*, par Plaut (55).
1890. *Mucors*, (*Hyphomycètes*), Roux et Linossier (44).
1890. *Dematium albicans*, E. Laurent (42).
1891. *Saccharomyces anginae*, Troisier et Achalme (77).
1896. *Empusa albicans*, (*Entomophtorées*), Heim.
1899. *Endomyces albicans*, Vuillemin (82).

1912. *Endomyces Vuillemini*, Andrieu.
1912. *Parasaccharomyces Harteri*, Verdun.

Dans le chapitre suivant, où nous traitons de la morphologie du champignon, nous verrons que rien ne peut le faire prendre pour un *Oïdium*, car on n'observe jamais des spores endogènes qui plus tard deviendraient libres. Il ne peut pas également être assimilé à un *Saccharomyces*, car il ne fait pas fermenter les sucres de la même façon que les *levures*, et il transforme l'alcool en aldéhyde.

L'opinion de G. Roux et Linossier (44) le plaçant dans les *Hyphomycètes* est encore fausse, car les *Mucors* se reproduisent par isogamie, possèdent des conidies, des chlamydospores et des sporanges, toutes choses ne s'observant pas dans le parasite du muguet.

Enfin ce dernier possède un thalle cloisonné qui manque dans les *Mucors*.

Sa place dans les *Entomophtorées* ne lui sied guère mieux, car s'il présente des formes d'involution semblables à celles de nombreux végétaux parasites des insectes, il n'a pas une reproduction sexuée et ne donne pas de spores formées solitairement au sommet de conidiophores, comme les champignons de cette famille.

Dans l'état actuel de nos connaissances, et si l'on tient pour justes les observations de Vuillemin, nous devons considérer l'organisme provoquant la stomatite crémeuse comme un champignon nettement défini appartenant au genre *Endomyces*.

Remarquons toutefois qu'un grand nombre d'auteurs

et nous-même, n'avons jamais pu trouver les asques caractéristiques.

Enfin les récents travaux de Castellani (16) lui font considérer le parasite comme étant un *Monilia*, en identifiant les formes levures aux levures véritables, et les formes mycéliennes à celles que l'on trouve dans les voiles des levures.

CHAPITRE II

Morphologie

Aspect Macroscopique

L'étude morphologique du champignon extrait du muguet présente certaines difficultés, d'abord parce que l'examen direct d'un prélèvement fait sur une plaque crémeuse donne des formes différentes, suivant les circonstances et les porteurs de germes, ensuite parce que l'influence des milieux de culture modifie les caractères au point de faire croire à plusieurs variétés (hétéromorphisme). Nous nous proposons de faire l'étude du champignon que l'on rencontre le plus fréquemment dans la maladie du muguet, champignon que Vuillemin a placé depuis 1898 dans l'ordre des *Ascomycètes acarpés*, famille des *Discomycètes* et genre *Endomyces* sous le nom d'*Endomyces albicans*.

Nous sommes donc obligés de faire l'étude morphologique des différentes formes obtenues soit par des prélèvements, soit dans les cultures. D'une façon générale,

le parasite que nous avons trouvé et étudié dans les nombreux cas de muguet que nous avons observés personnellement, surtout dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital de Strasbourg, nous a toujours donné les mêmes formes, soit dans l'examen direct, soit après avoir été cultivé sur différents milieux.

Les seules différences que nous avons trouvées résident dans la prédominance de l'une ou l'autre forme du champignon. Souvent la forme levure est abondante, et les filaments mycéliens en très petit nombre ; de rares fois au contraire le lacis de filaments est très serré et ne renferme dans ses mailles qu'une quantité minime de globules de levure. Entre ces deux extrêmes, on trouve des associations dans toutes les proportions, avec cependant une plus grande abondance des formes levures.

Beaucoup d'auteurs comme Teissier, Max Stoos, Troisier et Achalme, Guimbretière, M. Roger, de Stoeklin, Noisette, etc... ont cru, d'après leurs observations, que le parasite pouvait se présenter isolément sous l'une ou l'autre forme. Nous ne partageons pas leur avis, car en pratiquant toujours soigneusement le prélèvement, et en faisant des examens microscopiques approfondis, nous sommes toujours arrivés à trouver les deux formes.

Nous ne voulons pas conclure en généralisant, et contrairement à des opinions autorisées comme celle de P. Vuillemin (*Les formes du champignon du muguet*), ou plus récemment encore de A. Castellani (16) qui a isolé 43 espèces de *Monilia*, que le champignon du muguet appartient à une seule espèce, mais nous croyons pouvoir affirmer que : dans les mêmes conditions de dé-

veloppement, dans le même lieu et sans doute pendant la même période de temps, l'*Endomyces albicans* se présente toujours sous la même forme aussi bien dans sa vie parasitaire que dans sa vie saprophytique.

Comme parasite, le muguet des plaques buccales et le muguet œsophagien que nous avons observés, sont microscopiquement semblables.

Dans les cultures il n'en est pas de même suivant les milieux. Cependant les éléments du parasite restent semblables, et toute forme trouvée peut, en étant cultivée à nouveau, redonner une des formes fondamentales.

Voici maintenant les aspects microscopiques obtenus :

1° *Dans une plaque crémeuse.* — Après prélèvement sur la muqueuse linguale, on peut faire un frottis et colorer avec le rouge neutre ou le violet de gentiane. On peut encore dissocier la parcelle dans une goutte de liquide de Gram, ce qui permet de reconnaître aisément le parasite coloré en brun.

On aperçoit en regardant dans le champ du microscope : des cellules épithéliales et lymphatiques, des Cocci (*streptocoques et staphylocoques*), *des Spirilles* et des *Leptothrix*, enfin de nombreux éléments allongés et d'autres ovalaires ou sphériques, ce sont les deux formes caractéristiques de l'*Endomyces albicans* : filaments et globules (*fig. 1*).

Fig. 1.

Fig. 2

FIGURE 1. — Aspect microscopique d'une plaque crémeuse
FIGURE 2. — L'Endomyces albicans dans une culture
Gross. 625 ×. (object. 4^{mm} Spencer, oculaire d'Huyghens 10 ×)

2° *Dans les cultures.* — Les deux formes trouvées dans les plaques crémeuses se retrouvent dans les cultures, mais comme nous le verrons plus loin, la prédominance de l'une ou l'autre forme est différente suivant le milieu employé. Pour le moment, nous retenons une chose, c'est que lorsque le milieu est favorable, le champignon du muguet s'accroît et bourgeonne sans interruption, donnant ainsi une « *forme d'expansion* » ; ou bien le parasite cesse de s'accroître et les éléments préexistants se transforment, donnant alors la « *forme de concentration* » (Vuillemin).

Nos examens ont été faits par prélèvements sur les cultures, à des moments différents de leur développement, et suivant les méthodes de coloration exposées plus loin.

Voici les résultats obtenus :

Examen d'un filament (fig. 3).

Le filament se présente comme une ligne étroite, d'une longueur variable pouvant aller jusqu'à 600 μ. Il a une

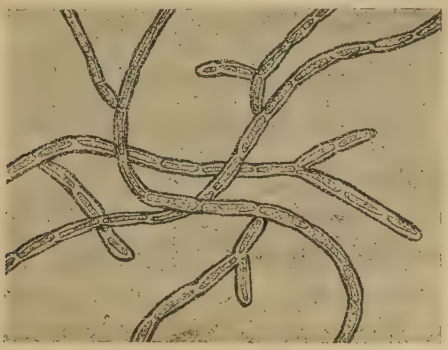


Figure 3. — Forme filamenteuse de l'Endomyces albicans (Obj. 1/14 Spencer, ocul. 6 ×).

largeur de 3 à 5 μ, est tantôt droit, tantôt coudé, tubuleux et très souvent ramifié.

Il est divisé par des cloisons, ce qui lui donne l'apparence d'être formé par une série d'articles placés bout à bout, sans que cependant on trouve de solution de continuité dans la membrane d'enveloppe. La longueur de chacun de ces segments est de 30 à 50 μ, les plus petits se trouvant vers l'extrémité du filament.

Au voisinage des cloisons séparant deux segments, on peut suivre le développement des ramifications. D'abord on perçoit un petit renflement sur la membrane, ce renflement s'allonge et grossit comme un bourgeon, puis il donne naissance à un nouveau filament qui à son tour pourra se ramifier. Ou bien il devient sphérique et forme un ou plusieurs globules qui peuvent également bourgeonner d'une façon analogue aux levures.

Par endroit, on observe la cicatrice laissée par des bourgeons détachés, et à l'extrémité du filament on trouve parfois le dernier segment, se terminant lui-même par un globule sphérique.

Nous allons maintenant examiner un de ces derniers :

Examen d'un globule.

Nous observons tout d'abord une cellule ronde ou légèrement ovalaire, d'un diamètre variant entre 4 et 7 μ (fig. 4).

La membrane d'enveloppe est épaisse, claire, présentant deux feuillets entre lesquels se trouve un espace que l'on ne peut colorer dans les préparations.

Enfin, en dehors des deux éléments que nous venons

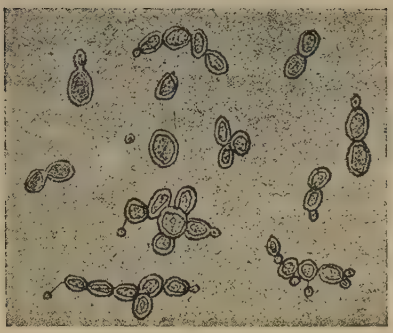


Figure 4. — Forme globulaire de l'Endomyces albicans (Obj. 1/14 Spencer, ocul. 6 ×)

de décrire, il existe une troisième forme que l'on rencontre accompagnant les globules ou les filaments, mais plus fréquemment ces derniers. Elle semble provenir de la transformation des uns ou des autres et tient le milieu entre eux. Doit-on considérer cette formation comme un globule allongé ou bien comme un filament court? La question n'est point résolue et l'on ne peut affirmer qu'un accroissement ou une dégénérescence ait produit ce nouvel aspect du champignon.

Il est également difficile de savoir de quel élément primitif dérivent les différentes formes du champignon.

Pour les uns, Roux et Linossier (44), Noisette (50, le globule donnerait naissance au filament. Pour d'autres, de Stoecklin (71), Vuillemin (82), Mlle Daïreuva (20), le filament serait antérieur.

Nous allons voir maintenant les transformations que subissent les éléments à différents moments de la vie du parasite.

Suivons d'abord le développement d'un globule. Il peut se comporter comme une spore, et émettre un long tube cylindrique, il peut aussi bourgeonner en plusieurs points et donner des filaments, suivant des directions différentes. Enfin, et c'est le cas le plus fréquent, les grains globulaires dérivent les uns des autres par bourgeonnement, et peuvent, lorsque leur accroissement est rapide, former un petit amas muriforme.

Examinons maintenant ce qui va se passer pendant le développement d'un filament.

La spore externe.

Sur un des côtés, ou plus fréquemment à l'extrémité d'un filament, un petit renflement se produit. La nature du protoplasma s'est modifiée, et les matériaux de réserve se sont accrus (vérification du glycogène en le colorant par le liquide de Gram ou le Lugol).

Puis le renflement se transforme en un nouvel élément arrondi, analogue à une spore, que Charles Robin (62), en 1855, avait déjà signalé et appelé improprement d'ailleurs : *conidie*. Ces spores externes ont reçu le nom de *chronispores* ou *chlamydospores* (fig. 5).

Elles se présentent sous forme d'un globule sphérique ou parfois ovoïde, d'un diamètre compris entre 10 et 20 μ (Les plus petites n'ont sans doute pas acquis leur complet développement). La membrane est épaisse, facilement colorable par l'éosine à l'eau, ce qui les différencie des membranes des globules élémentaires qui ne peuvent se colorer, comme nous l'avons vu. Le proto-

FIGURE 5. — Formation d'une spore externe à l'extrémité d'un filament
(Obj. 1/16 Spencer, ocul. 6 ×)

plasma, d'abord dense et homogène, devient granuleux, et se masse parfois au centre de la chronispore.

Le noyau situé dans le protoplasma n'offre rien de particulier jusqu'à la germination. La spore externe se développe à son tour. Tantôt sur un point de la membrane, un petit renflement se produit qui s'allonge et donne un filament cloisonné ; tantôt plusieurs bourgeons prennent naissance, donnant des petits rameaux courts, ce qui fait présenter un aspect particulier. Parfois enfin, la membrane s'exfolie sans changer la structure de la cellule (*fig. 6 et 7*).

FIGURE 6. — Germination d'un globule externe

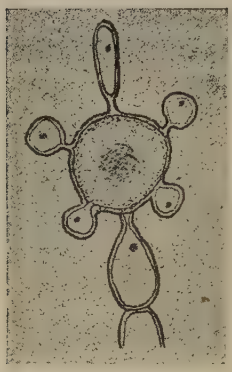


FIGURE 7. — Bourgeonnement d'une globule externe
(Obj. 1/16 Spencer, ocul. 6 ×)

Cette formation de spores issue d'un filament, peut également se produire à l'extrémité d'une chaînette de globules par un mécanisme identique. Enfin, toutes les extrémités d'un rameau de filament peuvent donner naissance à des chronispores et l'on obtient ainsi une apparence spéciale (*fig. 8*).

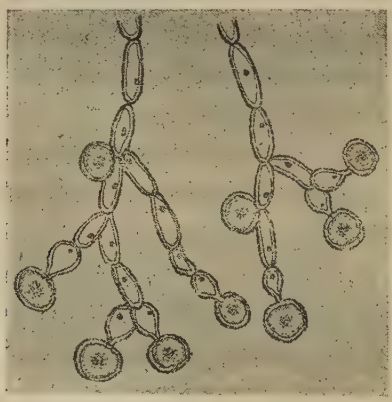


FIGURE 8. — Groupe de globules externes, issues de filaments
(Obj. 1/14 Spencer, ocul. 6 ×)

Le globule interne.

Dans l'intérieur d'un filament on trouve parfois des cellules sphériques ou ovoïdes, placées les unes à côté des autres, accolées ou séparées par un léger espace. Ces globules possèdent une membrane propre, un protoplasma réticulé et un noyau, le tout ne différant pas sensiblement de la spore externe ou chronispore déjà décrite (*fig.* 9).

Figure 9. — Globules internes
a. D'après nos observations
b. D'après Vuillemin

Charles Robin (62), un des premiers observateurs des globules internes, avait pensé avoir affaire à des spores endogènes, qui se formant tout d'abord dans l'intérieur des filaments « sortiraient au moment de leur maturité, par l'extrémité libre de ces articles sporifères, auxquels elles restent appendues pendant quelque temps sous forme d'une cellule sphérique, séparée par un étranglement très net ».

La confusion était due dans ce cas, à la présence de chronispores sur un filament contenant déjà des globules internes. L'aspect identique des deux formations

avait pu faire croire à la migration de l'une d'elles vers l'extérieur. La même remarque est applicable aux observations de Linossier et Roux (44) qui considéraient les chronispores comme des sporanges (*fig. 10*).

Figure 10. — Globules internes et externes sur un même filament, d'après Vuillemin

Enfin, certains auteurs (de Seynes, Roux et Linossier, Noisette) (50) ont simplement prétendu que les descriptions se rapportant aux globules internes concernaient uniquement des vacuoles dont la forme et la position avaient pu prêter à confusion.

Les asques.

En 1898, Vuillemin (82), complétant la série de ses recherches et observations sur le parasite du muguet, décrivit une formation présentant tous les caractères des asques que l'on rencontre chez les champignons de la famille des Discomycètes. C'est à cette date du reste, que le nom d'*Endomyces albicans* fut donné, permettant de mettre le parasite à sa vraie place dans la classification cryptogamique.

Cependant, malgré les procédés de culture que nous avons employés et les nombreux échantillons que nous avons soumis à l'expérimentation, il nous a été impossi-

ble d'obtenir les asques de Vuillemin (82). Le fait lui-même n'est pas pour nous surprendre, car d'autres auteurs avant nous n'ont pu arriver à ce résultat ; nous citerons seulement Guilliermond (31), Rajat (59), et notre maître M. le Professeur Sartory (66).

Sans doute M. Vuillemin a-t-il été plus favorisé que nous dans ses cultures, aussi nous sommes obligés de lui faire un large emprunt pour la description des asques qu'il a découverts (*fig. 11*).

Figure 11. — a) Asques naissant d'un élément tuniqué
b) Asques
c) Ascospores
d) Ascospores maintenus par l'épiplasme
(d'après Vuillemin)

« Les asques représentent le type le plus élevé des formes de concentration, parce qu'à la rétraction du contenu s'ajoute sa division en un nombre défini de cellules de forme et de structure particulières. Ils sont particulièrement nombreux dans les cultures âgées sur betterave. Ils se forment aux dépens de globules arrondis, isolés ou fixés à des filaments. La formation des asques

peut se combiner à celle de chronispores à membrane stratifiée. L'asque se montre : soit sur un bourgeon issu des éléments tuniqués, soit dans l'intérieur de ces éléments. Cette complication nouvelle porte au plus haut degré les phénomènes de concentration et les adaptations conservatrices, sans nous permettre, toutefois, d'y voir jamais la constitution régulière d'un fruit.

L'asque sphérique ou elliptique mesure 4 à 5 μ, et contient 4 spores, nées par double bipartition et disposées sans ordre à la maturité. Exceptionnellement, une division incomplète réduit ce nombre à 2 ou 3. Les ascopores ont la forme d'une ellipse aplatie sur une face, en sorte qu'elles ont 3 axes inégaux. Le grand axe ou la longueur mesure de 2 μ 8 à 3,5 ; le moyen axe ou la largeur 1 μ,75 à 2 ; le petit axe ou épaisseur 1 μ 2 à 1,4. La membrane est épaisse d'environ 0 μ, 25. Cette épaisseur relativement considérable, oppose immédiatement les ascospores aux bourgeons, car la membrane est à peine distincte dans des bourgeons aussi petits ; d'autre part, elle entrave la pénétration des réactifs colorants : dans une préparation qui contient à la fois des globules internes et des ascospores, les couleurs d'aniline qui colorent le noyau des premiers, ne modifient pas le contenu des secondes.

La membrane de l'asque est fugace ; mais, après sa destruction, les ascospores restent cimentées assez longtemps par un épiplasme ».

De tout ce qui précède nous pouvons tirer le résumé suivant :

L'*Endomyces albicans* se compose : 1° *d'organes végétatifs* comprenant des filaments mycéliens et des globules sphériques ayant les plus grandes analogies avec les levures.

2° d'*organes de conservation* comprenant les spores externes ou chlamydospores, les globules internes.

3° d'*organes de reproduction*, les asques vus et décrits par Vuillemin.

Place actuelle du Champignon du Muguet dans la Classification cryptogamique

Ordre des Ascomycètes :

Champignons possédant un thalle cloisonné, se reproduisant à l'aide de spores qui se forment dans l'intérieur d'une cellule nommée asque, qui lui-même est produit par la fusion de deux noyaux à la manière des basides.

Famille des Pézizacées :

Asques exposés à l'air libre soit isolés, soit groupés à la surface d'un réceptacle cupuliforme.

Tribu des Protoascées ; genre Endomyces :

Thalle formé d'articles ramifiés, bourgeonnants, chlamydospores terminales. Asques subsolitaires à l'extrémité des filaments, contenant 4 spores elliptiques ou réniformes.

CHAPITRE III

Technique employée dans notre travail sur la Cytologie de l'Endomyces Albicans

Les nombreux travaux pratiqués jusqu'à ce jour sur la cytologie des levures et des filaments mycéliens, nous ont permis de choisir une technique que nous avons toujours suivie pour les examens des vingt échantillons d'Endomyces albicans que nous avons recueillis. Nous avons plus particulièrement profité des études et des méthodes de Guéguen (30), Guilliermond (31) et H. Pénau (53).

Ces auteurs nous ont fourni la base de notre technique et nous signalons dans l'exposé qui suit les modifications que nous y avons apportées.

1°) Examen direct sans coloration :

Il est nécessaire de débarrasser les préparations de l'air qu'elles contiennent et de les placer dans un milieu liquide d'observation. Nous nous sommes servi du *lacto-phénol de Amann* dont voici la formule :

Acide phénique crist. pur..... 1 gr.
Acide lactique..... 1 gr.
Glycérine..... 2 gr.
Eau distillée..... 1 gr.

Ce liquide dont l'indice de réfraction est $n = 1,44$ permet de voir les plus fins détails morphologiques. Les éléments les plus délicats sont éclaircis sans être contractés, et la membrane d'enveloppe est très facilement visible dans tous les cas.

Signalons également que nous avons pratiqué fréquemment nos examens avec l'éclairage sur fond noir du microscope Spencer, et l'ultramicroscope de Nachet. Nous avons obtenu d'excellents résultats par ce procédé qui facilite l'observation et permet de mieux saisir certains détails de structure.

2°) Colorations vitales :

Par ce moyen, nous avons cherché à faire apparaître certains éléments de la cellule.

Nous avons employé le *bleu de méthylène* en solution à 1 pour 1000, et le *rouge neutre* au même titre. Les meilleurs résultats nous ont été donnés par ce dernier. En effet, avec le bleu on observe seulement une petite masse faiblement colorée que l'on peut assimiler au noyau, ainsi que les préparations fixées nous le montreront.

Avec le *Neutralroth*, par contre, il nous a été facile de voir des vacuoles faiblement colorées en rose. A l'intérieur de celles-ci on trouve une ou plusieurs inclusions très colorées dont nous verrons la signification au

chapitre suivant. Enfin contre la vacuole et à son extéricur nous trouvons un corpuscule réfringent, que l'on assimile encore au noyau.

3°) Fixation :

Cette opération très importante doit toujours être effectuée avec le plus grand soin, car c'est d'elle que dépend la conservation des organismes délicats que nous voulons observer. De plus certains fixateurs détruisent parfois une partie des éléments cellulaires tout en stabilisant les autres ; aussi, nous avons eu recours à différentes formules suivant les éléments à examiner.

Pour l'étude du *noyau* nous avons employé :

Le formol acétique ;

Le mélange de Flemming sans acide acétique, (chromo-osmique) ;

Le liquide de Bouin (picro-formol-acétique) enfin les liquides de Perenyi et de Ladowski.

Pour le *protoplasma*, nous avons eu de bons résultats avec les fixateurs précédents auxquels nous pouvons ajouter l'alcool.

Pour les *globules de graisse*, le mélange de Flemming (chromo-acéto-osmique), ou le formol acétique.

Pour le *glycogène*, l'alcool absolu, l'alcool formol, ou l'acide trichloracétique à 1/10.

Pour les *capsules métachromatiques* le formol acétique, les liquides de Bouin et de Landowski.

Pour les *formations basophiles*, l'action des différents fixateurs déjà énumérés donne de bons résultats,

mais l'opération doit être prolongée jusqu'à 24 heures, et l'on doit ensuite faire un passage dans l'alcool à 95°.

4°) Coloration après fixation.

Une remarque analogue à celle que nous avons faite au sujet de la fixation, nous a obligé à employer des colorants variés. Certains organismes prennent fortement des colorants qui sont sans action sur les éléments voisins, et réciproquement.

Voici les principales teintures employées :

Bleu polychrome pour les corpuscules métachromatiques et les granulations.

Violet de gentiane phéniqué et *Safranine anilinée* pour le noyau, la formation basophile et les corpuscules métachromatiques.

Hématoxyline ferrique pour le noyau et le réticulum basophile.

Iode-ioduré (Gram ou Lugol) pour le glycogène.

Hématéine alunée et *hématéine alunée acide*, pour le noyau et les corpuscules métachromatiques.

Soudan III et *Acide osmique* pour les globules graisseux.

Le tableau suivant emprunté à Pénau (Thèse de doctorat es-sciences, Paris 1911) donne les indications de ces divers colorants.

COLORANT employé	TEMPS de surcoloration	RÉGRESSION	COLORATION du fond	NOYAU		CORPUSCULES MÈTACHROMATIQUES		RÉTICULUM BASOPHILE	
				PERENYI	LAVDOWSKY	PERENYI	LAVDOWSKY	PERENYI	LAVDOWSKY
Hematoxyline ferrique	4 heures dans alun de fer 12 heures dans hématoxyline	Alun de fer	Eosine ou Erythrosine	Coloré	Coloré	0	Rarem. colorés	Coloré	Color. moins nette
Hémateine alunée	1 h. à 2 h.	Acide picrique saturé ou Van Gieson	Eosine ou Van Gieson	Coloré	Color. moins nette	0	Colorés	0	0
Hémateine alunée acide	1/2 h. à 1/2 h.	id.	id.	id.	id.	0	id.	0	0
Violet de gentiane phéniqué	1 h. à 24 h.	Acide chloridrique à 2 0/0	0	id.	id.	0	id.	Coloré	Rarem. coloré
Safranine anilinée	24 h. à 48 h.	id.	0	id.	id.	0	0	id.	id.
Bleu polychrome	1/2 h. à 1 h.	Glycerinaether-mischung	0	id.	Mal coloré	0	Colorés	id.	id.

CHAPITRE IV

Cytologie de l'Endomyces Albicans

Cytologie du Filament

La technique que nous venons de donner nous a servi pour examiner nos différentes cultures. Les deux éléments du parasite ont été étudiés séparément, et nous allons donner maintenant la cytologie de l'un et de l'autre.

Voici d'abord pour le filament (*fig 12*). Les articles les plus jeunes se composent d'un *protoplasma* dense et granuleux ; à mesure que l'on s'éloigne du sommet, on y trouve des *vacuoles*. Le protoplasma semble alors réduit à des travées ou à un réseau. Au moyen du liquide de Gram on y met en évidence la présence du glycogène qui se colore en brun acajou. Les derniers articles sont généralement vides. Les vacuoles en nombre et grosseur variable contiennent parfois de petites boules graisseuses très réfringentes. Enfin Guilliermond (31) a trouvé

FIGURE 12. — Différents aspects de filaments avec leurs vacuoles et leur noyau
Etudes faite avec l'objectif à immers. 1/16 de Spencer et oculaire d'Huyghens 10 ×

dans les levures les *corpuscules métachromatiques* que BABÉS avait déjà décrits dans *Bacillus tuberculosis ;* appelés encore grains de *volutine* par MEYER (48), en 1903, nous les retrouvons dans les vacuoles de *l'Endomyces albicans.*

Ils sont parfois uniques ou bien en nombre de deux ou trois, ils se divisent par étirement, et semblent constituer une substance de réserve. Signalons en passant, qu'on les a considérés comme toxigènes (BEHRING). (*fig. 13*).

Le *noyau* est d'une étude délicate, car il peut être confondu avec un corpuscule métachromatique ou le réticulum basophile, et parfois même il passe inaperçu. Son diamètre est de 2 μ, il peut être seul ou au contraire on

FIGURE 13. — Filaments avec noyaux, vacuoles et corpuscules métachromatiques (Obj. 1/16 Spencer, ocul. 10 ×)

peut en trouver plusieurs de différentes tailles surtout dans les derniers segments. Il est généralement sphérique, il est toujours en contact avec une vacuole, parfois il se trouve au centre du filament entre deux systèmes vacuolaires. Il offre souvent l'aspect d'une petite masse homogène. Sa coloration par l'hématoxyline ferrique ou le bleu polychrome permet de l'étudier d'une façon plus intime. On le trouve alors constitué par une membrane contenant un *nucléohyaloplasme* incolore, au sein duquel on voit un *chromoblaste* analogue au *caryosome* des levures et des organismes inférieurs. Sa division se fait soit par étirement et scission, soit par partage du *chromoblaste* dont une partie va se loger dans une évagination cytoplasmique qui a pris naissance et semble être un bourgeonnement de la vésicule nucléaire (*fig. 14*).

Il reste encore à signaler les *formations basophiles* bien étudiées et décrites par PÉNAU (53). On les met nettement en évidence après fixation par le liquide de Bouin ou de Perenyi et coloration à l'hématoxyline ferri-

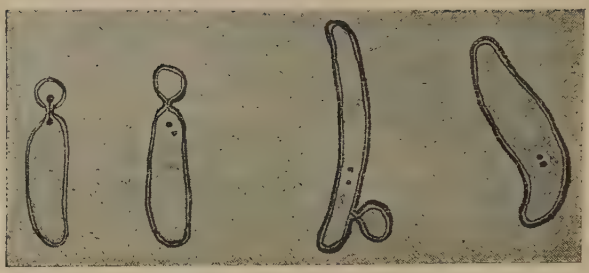


FIGURE 14. — Quelques exemples de division nucléaire dans un filament
(Obj. 1/16 Spencer, ocul. 10 ×)

FIGURE 15. — Formations basophiles dans des filaments. Vacuoles, noyaux et corpuscules métachromatiques
(d'après Pénau)

que ou le violet de gentiane. On voit alors une petite masse granuleuse d'où partent de fins tractus aboutissant à des granules plus petits, en nombre variable et situés contre les parois de la cellule (*fig 15*). L'aspect de la formation figure un réticulum radié ou une cyme florale. Souvent la masse basophile est assez volumineuse pour masquer le noyau, enfin, il est bon de rappeler que la formation ne doit pas être prise pour un noyau diffus analogue à ceux décrits par quelques auteurs dans certains bacilles ou bactéries.

Cytologie d'un Globule

Nous venons de faire l'étude d'un filament, et par ce qui va suivre, nous allons voir que la cytologie d'un globule ne présente pas de différences notable. Nous retrouvons les mêmes éléments, les mêmes formations, mais nous ne pouvons affirmer que l'une des deux formes du champignon a donné naissance à l'autre.

Voici un globule d'*Endomyces*. A l'intérieur on remarque un *protoplasma* analogue à celui des cellules des filaments. Il est tantôt homogène, tantôt formé de fines granulations (on l'observe sous cette dernière forme, surtout dans les globules récemment formés). Dans les cellules plus âgées on retrouve des *vacuoles* à *corpuscules métachromatiques*. Au début, la vacuole est unique, puis elles augmentent en nombre, finissent par se réunir, et le globule tout entier arrive à ne plus contenir dans sa membrane qu'une mince couche de protoplasma contenant le noyau et entourant une grosse vacuole cen-

trale où subsistent les corpuscules métachromatiques. Cependant ces derniers peuvent disparaître lorsque l'on examine une culture un peu âgée où la prolifération des éléments est restée stationnaire, et où les réserves de métachromatine ont été employées pour le métabolisme cellulaire (*fig. 16*).

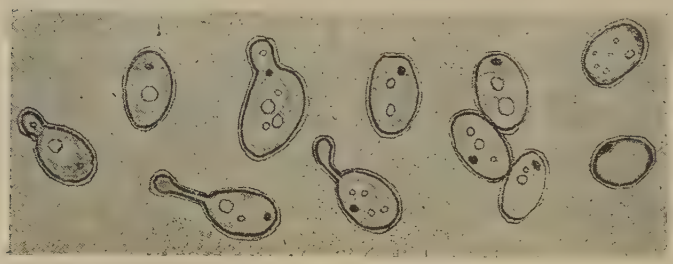


FIGURE 16. — Corpuscules métachromatiques dans des levures (Obj. 1/12 Leitz, ocul. 10 ×)

Le *noyau* situé habituellement au voisinage des vacuoles est sphérique, possédant un diamètre qui peut aller jusqu'à 2 μ. Il est parfois visible à l'état frais, sans

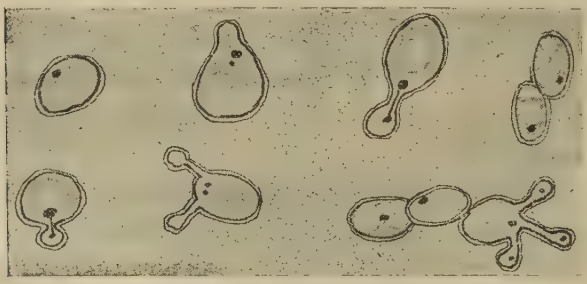


FIGURE 17. — Globules avec vacuoles et noyaux. Division de certains nayaux (Obj. 1/12, Leitz, ocul. 10 ×)

coloration. Il peut offrir l'aspect d'une petite masse dense et homogène, ou bien d'un corpuscule aréolé. Sa coloration par l'hématoxyline ferrique, l'hémalun ou le vert de méthyle permet de l'étudier d'une manière plus intime. On le trouve alors semblable au noyau déjà décrit dans les filaments. Sa division très simple a également été étudiée (*fig 17*).

Enfin nous retrouvons encore les formations basophiles avec leurs formes étoilées ou aggolmérées (*fig. 18*).

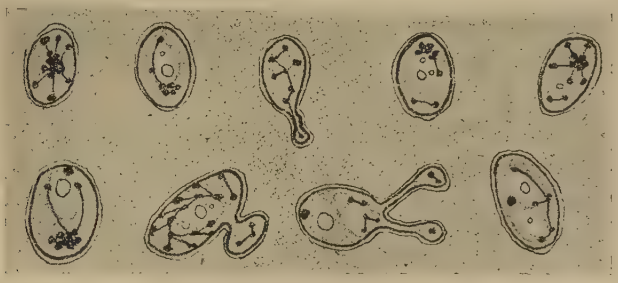


FIGURE 18. — Formations basophiles dans des levures (d'après Pénau)

CHAPITRE V

Cultures

Cultures et Caractères biologiques

L'*Endomyces albicans* est un aérobie vrai, il pousse facilement sur un grand nombre de milieux à une température comprise entre + 28° centigrades et + 40°. Le minimum est de + 13°, tandis que la température maximum est de + 58° centigrades.

Les milieux neutres lui conviennent, mais s'il pousse également dans les milieux faiblement alcalins, il préfère cependant une légère acidité, car il est acidophile. Enfin notons que l'*Endomyces albicans* modifie ses milieux de culture en les acidifiant, par production d'acide acétique. (Ostrowski) (51). Avant de donner les résultats que nous ont donnés nos cultures, nous allons dire un mot sur l'isolement du parasite, comme nous l'avons pratiqué.

ISOLEMENT

A l'aide d'un fil de platine droit ou d'une petite spatule, on prélève une parcelle de l'enduit crémeux que forme une plaque de muguet. On ensemence en faisant de

longues stries dans un tube contenant de la gélose inclinée. Nous employons le milieu d'épreuve de Sabouraud, dont la formule est la suivante :

Eau de source.....	1.000 gr.
Maltose brute.....	40 gr.
Peptone granulée de Chassaing	18 gr.
Gélose.....	18 gr.

et nous ajoutons :

Acide acétique.....	10 gr.

Au bout de 24 ou 36 heures, après avoir laissé à l'étuve à 35° centigrades, on peut repiquer en boîtes de Pétri contenant le même milieu. En prenant soin de faire des points séparés au lieu de stries, on obtient de belles cultures concentriques. Ou bien on repique sur pomme de terre ou mieux encore sur carotte cuite. En effet ce dernier milieu est un milieu de choix (ainsi que la betterave), sa réaction légèrement acide, tout en facilitant le développement de l'*Endomyces albicans*, est peu propice à un grand nombre de bactéries qui ne peuvent y germer. De plus, le parasite pouvant supporter grâce à ses spores une température élevée, il est aisé de dessécher la culture, ce qui permet de la conserver et de la transporter facilement. Un nouvel ensemencement sur milieu approprié fera réapparaître ses formes habituelles.

Nous avons également fait des essais de culture à sec par le procédé des lames sèches de Beurmann et Gougerot. Cette méthode consiste à placer dans les tubes de culture une lame de verre dont une extrémité est en con-

tact avec le milieu ensemencé, tandis que sur l'autre, les filaments se développent en colonies caractéristiques. Voici maintenant les résultats obtenus.

1° Milieux liquides

a) MILIEUX ARTIFICIELS

Bouillon ordinaire peptoné. — Ce milieu est peu propice au développement du muguet. On voit apparaître, à partir de 16 à 18 heures d'étuve à 30°, des colonies peu épaisses, maigres, formant de petits flocons mobiles et un dépôt pulvérulent qui vient se déposer le long des parois du tube, surtout à la partie inférieure et moyenne. A la surface, il n'y a pas le moindre voile. Si on secoue la préparation, le dépôt floconneux et pulvérulent apporte un léger trouble, mais au bout de quelques instants de repos, le milieu se clarifie complètement.

Aspect microscopique. — On trouve dans les premiers jours des grains de levure volumineux et surtout des filaments. Ces derniers se forment rapidement et deviennent très longs, il forment des lacis au milieu desquels sont emprisonnés les globules. Ceux-ci, de forme sphérique, sont reliés au mycélium par de fins pédicules, ils sont soit isolés, soit au contraire en amas ou en touffes.

Différents examens pratiqués au 8e et 15e jour, nous ont donné des résultats identiques. La culture revue au bout de quelques mois présentait les particularités suivantes : Les grains de levure avaient considérablement

augmenté en nombre, les filaments par contre avaient presque disparus. On en retrouvait encore quelques-uns, mais les autres semblaient s'être détruits. Par contre nous avons trouvé des chronispores. Cette culture vieillie, avait vu peu à peu ses éléments nutritifs s'épuiser ; le parasite ne trouvant plus d'aliments, cessait son accroissement et prenait sa forme de conservation : les chronispores (*fig. 19, I et II*).

Bouillon glycosé ; bouillon lactosé. — Nous avons observé les mêmes formes que précédemment, mais la culture était un peu plus abondante surtout au début.

Décoction de pomme de terre ou de carotte râpée. — Nous obtenons une culture peu importante, caractérisée par un voile blanc qui s'épaissit peu à peu.

Aspect microscopique. — Ce voile se compose presque exclusivement de globules sphériques ; on note également quelques éléments allongés ne prenant jamais des dimensions semblables à celles des filaments trouvés dans le bouillon. A aucun moment nous n'avons observé de chronispore.

Eau de touraillons glucosée. — Le milieu nous a paru être propice. Dès la 12e heure d'étuve à 32°, la culture est apparue. Au bout de 24 heures, le liquide est devenu légèrement trouble, sa surface est recouverte d'une fine mousse produite par la fermentation. Enfin le fond se remplit d'un dépôt épais et grisâtre. Ce dépôt s'accroît pendant quelque temps et remplit le fond du tube. Si à ce moment on agite la préparation, le liquide se trouble et les colonies peuvent se dissocier entièrement, tout en

reprenant leur aspect primitif après quelques minutes de repos.

Plus tard, le tube entier se remplit de grosses touffes en suspension dans le liquide, et le tout offre la consistance d'un blanc d'œuf.

Aspect microscopique. — Les filaments apparaissent au bout de 48 heures et restent peu nombreux par rapport aux levures. Nous n'avons pas observé de chronispores.

b) Milieux naturels

Lait. — Le lait semble être un mauvais milieu pour la culture de l'*Endomyces albicans*. En effet, le lait frais, ayant sa réaction normale légèrement alcaline ou neutre, fournit des colonies peu abondantes. Par contre, le lait ordinaire ayant séjourné à l'air pendant quelque temps, a pu être souillé par des bactéries, et il présente alors une réaction légèrement acide causée par le dédoublement de la lactose par ces bactéries. Il est aisé de comprendre toute l'importance de cette remarque, car nous avons déjà vu que le parasite du muguet est acidophile.

Donc le lait pur est peu favorable au développement du champignon.

Aspect microscopique. — On observe quelques filaments longs et grêles, et des levures isolées ou groupées en touffes de 4 à 6. On trouve également des globules de forme allongée (*fig. 19*, III).

La coagulation est tardive, elle n'a lieu qu'après le 20e jour. Si l'on a facilité cette coagulation par l'adjonction de quelques gouttes d'acide lactique, l'*Endomyces*

albicans se développe de manière fort différente. En effet la culture devient rapidement abondante, se répandant à la surface et même s'enfonce à l'intérieur du coagulum. La forme levure prédomine encore d'une façon plus considérable (*fig. 19*, IV)

Sérum normal. — Les colonies très blanches se développent en 14 heures à l'étuve, elles sont formées par des flocons épais et serrés.

Aspect microscopique. — On remarque de longs filaments et des globules libres abondants. Il y a peu de bourgeonnements, et les membranes semblent être plus épaisses (*fig. 19*, V).

Sérum de vacciné. — Au bout de 24 heures, on trouve dans le fond du tube contenant du sérum de lapin vacciné par innoculations progressivemnt croissantes, un amas granuleux ayant tendance à s'agglutiner.

Aspect microscopique. — On observe des filaments et des globules, mais ces éléments ont pris un aspect spécial. Leur membrane semble s'être entourée d'une couche hyaline, et ils se trouvent en amas, accolés les uns aux autres dans une véritable agglutination.

Cette propriété, signalée par Roger (63), peut servir au diagnostic de l'affection (*fig. 19, VI*).

Salive. — Certains auteurs ont pu faire pousser le parasite dans ce milieu. Il nous a été impossibe d'obtenir ce résutat.

Vin. — Dans le vin pur (10°), l'*Endomyces albicans* ne nous a jamais donné de culture. Par contre, le vin

coupé de moitié d'eau stérilisée, ensemencé et mis à l'étuve à 35°, commence à laisser voir apparaître des colonies vers le dixième jour. Nous observons alors des flocons qui se rassemblent au fond du tube. Ils se trouvent composés en parties égales de levures et de filaments. Ces derniers sont plutôt courts et épais, leurs extrémités sont arrondies ; dans les vieilles cultures, les filaments dégénèrent et il ne reste plus que des tubes fins et vides où aucune observation cytologique n'est possible.

Les formes levures, au contraire, sont sphériques et volumineuses, presque toujours en amas, ou bien séparées parfois par les filaments. Nous voyons par ces caractères qu'il n'y a aucune raison d'identifier le parasite avec le *Mycoderma vini* comme l'a fait Grawitz (28), en 1887.

L'apparition tardive des colonies sur le vin coupé d'eau stérilisée, et le défaut de culture sur le vin pur peuvent être expliqués par la trop grande teneur en alcool. En effet, lorsque la chaleur de l'étuve a fait évaporer la plus grande partie de cet alcool, le parasite peut se développer. Le degré alcoolique maxima pour la culture du champignon du muguet serait de 5°5, d'après Mlle Daireuva (20).

c) milieux chimiquement définis

Liquide de Naegeli sucré (De 2 à 5 o/oo de saccharose). — Ensemencé avec une culture récemment isolée d'une plaque de muguet, le parasite se développe rapidement

au bout de quelques heures. L'apparition des colonies est beaucoup plus lente, si l'on a semé le champignon prélevé sur une vieille culture de carotte, par exemple. Dans les deux cas, cependant, les tubes présenteront le même aspect.

Au bout de quelques jours un dépôt abondant s'est formé au fond du tube, et au-dessus, dans les deux tiers inférieurs du liquide, on voit encore des masses floconneuses blanches en suspension dans le milieu qui reste très clair. Par quelques secousses on produit un trouble passager, mais bientôt la partie supérieure du tube redevient limpide.

Aspect microscopique. — L'examen d'une colonie nous a permis de voir : des globules sphériques en grand nombre, les uns isolés, les autres en bouquet ou accolés bout à bout. Leur volume était fort variable, tantôt ils se présentaient comme une petite masse entièrement colorable, tantôt ils étaient gros, munis d'une forte membrane et leur forme devenait ovoïde ou piriforme. A signaler encore leur bourgeonnement dans les cultures âgées. Les filaments sont longs et ramifiés ; parfois les articles qui les composent sont grêles, d'autres fois ils bourgeonnent latéralement. Enfin l'examen des cultures, après deux mois, nous a permis de trouver des chronispores (*fig. 19, IX*).

Liquide de Raulin. — Ce milieu a été pour nous le meilleur champ d'expérimentation pour l'étude morphologique et cytologique de l'*Endomyces albicans*. En faisant varier la quantité des substances constituantes de ce

milieu, nous avons obtenu les divers éléments dans des proportions différentes. Nous avons ainsi pu suivre le développement des deux formes élémentaires du parasite, en favorisant la culture des levures ou en provoquant la croissance des filaments.

Nous avons vu, dans le chapitre consacré à la morphologie, que l'*Endomyces albicans* se composait d'organes végétatifs et d'organes de conservation, par conséquent en donnant un milieu nutritif et propice pour le parasite, nous obtenions les premières formes, tandis qu'avec un milieu peu favorable nous faisions apparaître les secondes.

La formule du liquide de Raulin composée pour la culture de l'*Aspergillus niger* est la suivante :

Eau	1500 gr.
Sucre candi	70 gr.
Acide tartrique	4 gr.
Azotate d'ammoniaque	4 gr.
Phospate d'ammoniaque	0 gr. 60
Carbonate de potasse	0 gr. 60
» magnésie	0 gr. 40
Sulfate d'ammoniaque	0 gr. 25
» zinc	0 gr. 07
» fer	0 gr. 07
Silicate de potasse	0 gr. 07

Nous donnons ci-dessous les essais et les modifications que nous avons apportés pour la culture de l'*Endomyces albicans*. Le premier chiffre indique le minima et le second le maxima des produits employés. Nous nous som-

mes basés sur le fait expérimental suivant : pour favoriser la production des filaments, il faut que le milieu soit pauvre en sucre et en amidon (ce dernier se transformant en sucre), et que par contre, il soit riche en azote.

Eau	1500 gr.
Sucre candi	0 à 70
Acide tartrique	1 à 4
Azotate d'ammoniaque	0 à 10
Phosphate »	0,60
Carbonate de potasse	0,60
» magnésie	0,40
Sulfate d'ammoniaque	0,25
» zinc	0,07
» fer	0,07
Silicate de potasse	0 à 0,7
Amidon	0 à 50

Nous jugeons à propos de rappeler, maintenant, les expériences de G. Roux et Linossier (44) sur le développement du parasite du muguet dans des milieux chimique de composition variée, et de mentionner la loi suivante qu'ils ont établie :

« Dans les cultures du muguet, la complication de la forme croît avec le poids moléculaire de l'aliment. En d'autres termes, plus ce dernier est de structure chimique compliquée, plus il y a tendance à la formation de filaments, plus ceux-ci s'allongent et deviennent grêles ».

Il ne nous a point semblé que cette loi fût absolue; car les résultats que nous avons obtenus en supprimant le

sucre ou l'amidon tout en augmentant l'azotate d'ammoniaque, nous ont prouvé le contraire.

Nous devons ajouter que la production des filaments est également favorisée (quel que soit le milieu), par une température supérieure à 37°, la diminution d'oxygène par manque d'air a la même action (tubes coiffés d'un capuchon en caoutchouc).

Voici maintenant le résultat de nos observations et expériences.

Dans le liquide de Raulin, l'*Endomyces albicans* se développe abondamment au bout de 15 à 16 heures, les colonies floconneuses déjà vues dans d'autres milieux liquides se retrouvent. Pendant un mois on trouve presque exclusivement la forme globuleuse, elle est un peu différente de celle produite dans les autres cultures. Les globules se présentent sous la forme de grosses cellules sphériques. Il ressemblent alors au *Saccharomyces cerevisiae*. A mesure que la culture vieillit, on note une tendance à l'allongement et à la transformation filamenteuse (*fig. 19, VII*).

Si on supprime le sucre, que l'on diminue l'acide tartrique et que l'on augmente l'azotate d'ammoniaque, le développement est fort différent. Les colonies n'apparaissent qu'après 24 heures au moins et sont beaucoup moins abondantes. On trouve toujours des globules, mais ils sont plus petits que précédemment, ovoïdes. Enfin les filaments nombreux prennent tour à tour tous les aspects morphologiques que nous avons décrits au chapitre spécial. Lorsque la culture a près de deux mois, on trouve quelques chronispores, et nous avons pu voir également

des globules internes. Malheureusment, depuis que nous cultivons le parasite, nous n'avons jamais trouvé les asques de Vuillemin (82), et là comme ailleurs, nos recherches sont restées vaines (*fig. 19, VIII*).

2° Milieux solides

a) milieux artificiels

Gélatine neutre. — Si on ensemence par piqûre, le développement qui commence au bout de 24 heures donne des cultures concentriques de forme régulière. Si l'on a fait des stries, on voit se former des colonies composées d'éléments blancs, arrondis, ayant toutes le même aspect. Au bout de peu de jours, l'accroissement en surface fait réunir le tout, et finalement il se forme une masse rubanée, blanche, ou blanc grisâtre. L'épaisseur augmente en même temps, et par place, des petites surélévations, des mamelons se produisent, enfin la culture finit par se rider, se plisser et prend un aspect crémeux.

La liquéfaction ne se produit jamais.

Aspect microscopique. — On trouve des cellules rondes ou ovalaires, de grosseur variable. Parfois d'un de ces éléments s'échappe un fin filament rejoignant un petit grain de levure qui paraît vouloir s'en détacher (*fig. 19, X*).

Enfin, on trouve dans le protoplasma, soit une volumineuse vacuole, soit au contraire un grand nombre de petites lui donnant un aspect particulier.

Gélatine glucosée. — L'aspect microscopique de la culture est semblable, par contre on voit des filaments et des formes d'involution.

Gélose ordinaire (Réaction neutre ou légèrement alcaline). — On observe de petites colonies perlées, très blanches, s'accroissant lentement et finissant par se fusionner, puis toute la surface se prend, sans que l'épaisseur augmente. On voit pourtant des petites surélévations qui ont tendance à se creuser.

Aspect microscopique. — Les formes filaments semblent dominer, on trouve aussi des globules et des éléments allongés.

Gélose maltosée acide. — Nous employons le milieu de Sabouraud, acidifié par l'acide acétique, suivant la formule qui nous sert pour les isolements. L'*Endomyces albicans* s'y développe avec prédilection.

Les colonies débutent comme sur gélose ordinaire, mais s'accroissent plus rapidement. Elles émettent des prolongements dans tous les sens, vont rejoindre la paroi du tube, puis elles se fusionnent, s'épaississent et prennent l'aspect d'une plaque crémeuse. La surface est blanche, chagrinée, des bosselures et des stries irrégulières s'y présentent sans ordre.

Aspect microscopique. — On voit d'abord des globules ovoïdes qui deviennent sphériques. Les uns sont volumineux, les autres minuscules et réunis aux premiers par un fin pédicule. Enfin les éléments allongés et les

filaments peuvent se trouver sur la paroi du verre et dans l'eau de condensation (*fig. 19, XI*).

b) MILIEUX SOLIDES NATURELS

Carotte cuite. — C'est un milieu de choix. La culture est très rapide, en 5 ou 6 heures à l'étuve à 28°, les lignes de la culture apparaissent, puis des surfaces blanches circinées se forment, s'épaississent et rapidement une plaque crémeuse d'un blanc éclatant se développe. Au bout du cinquième jour la croissance est terminée. Sur les bords on trouve de fines pointes donnant un aspect moussu à la culture (*fig. 19, XIV*), au centre, des petits cratères avec bords surélevés se présentent. Bientôt l'eau de condensation humidifie la plaque, et au fond du tube un dépôt se forme, des flocons et des petites lames blanchâtres nagent au sein du liquide.

La plaque très adhérente à la carotte est parfois difficile à détacher, et souvent, pour prélever une parcelle de cette plaque, on est obligé de couper le végétal.

Aspect microscopique. — On trouve de nombreux filaments, tantôt accolés les uns aux autres et parallèles, tantôt entremêlés d'une façon inextricable. Les formes allongées et les formes levures sont identiques à celles des autres milieux, on y trouve fréquemment des vacuoles glycogéniques (*fig. 19, XIII*).

Dans l'eau de condensation, le dépôt est formé par des globules, tandis que les flocons sont constitués par des filaments contenant quelques globules isolés, enserrés dans leurs mailles.

Betterave. — C'est encore un milieu très favorable au champignon du muguet, les cultures nous ont toujours paru identiques à celles que l'on observe sur carotte. Rappelons que Vuillemin observa pour la première fois les asques sur des vieilles cultures sur betterave.

Pomme de terre: — Le développement est assez rapide, mais moins abondant. Les colonies sont saillantes, d'un blanc sale, et peuvent même devenir noirâtres en vieillissant.

Sérum coagulé. — Au bout de 18 heures on voit des petites saillies blanches du volume d'un grain de mil. Le centre est opaque et entouré d'une alvéole transparente.

Aspect microscopique. — On trouve chacune de ces saillies formée par des éléments lui donnant un aspect étoilé. Ce sont des filaments ramifiés qui s'enfoncent dans la profondeur, ils émettent des bourgeons qui se multiplient ou donnent naissance à des bouquets de globules (*fig. 19, XII*).

Citron en tranche. — Cultures moussues blanches où nous n'avons trouvé que des formes levures.

Plâtre. — Nous avons essayé d'obtenir la forme ascosporée sur ce milieu spécial. Le plâtre était coulé en boîte de Pétri contenant quelques gouttes de solution sucrée. Au bout de 2 ou 3 jours, des colonies maigres se sont formées, elles n'ont jamais pu arriver à un fort développement. Nous avons trouvé des globules, des filaments, puis plus tard des chronispores. Mais nous n'avons jamais pu assister à l'apparition des asques de Vuillemin malgré nos examens répétés.

Fermentation des Sucres

Il nous a paru intéressant de rechercher l'action de l'*Endomyces albicans* sur différents sucres. Nous nous sommes servis comme milieu de culture, du mélange de Hiss dont la formule est la suivante :

Sérum	1
Eau stérile	2
Solution de tournesol à 1/100	2 gouttes

On ajoute 1/100 de sucre.

Nous avons employé les sucres suivants : glucose, saccharose, lactose, maltose, mannite.

Enfin nous avons ensemencé deux champignons du muguet de provenance différente.

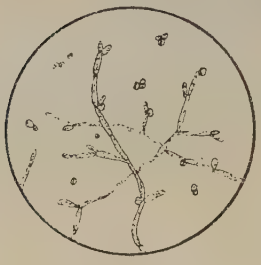
Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

Le signe O signifie l'absence de réaction.

Le signe + indique le début de la réaction, caractérisée par le virage de la coloration bleu au rose, et indiquant ainsi l'acidification du milieu.

Le signe + + indique une réaction plus énergique.

FIGURE 19. — Différents aspects de l'Endomyces albicans dans les cultures



I

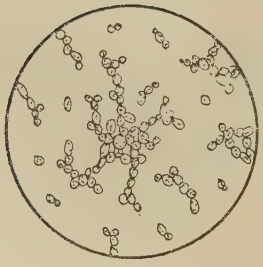
II

III

IV

V

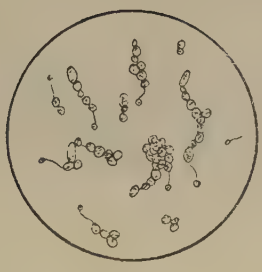
VI



VII

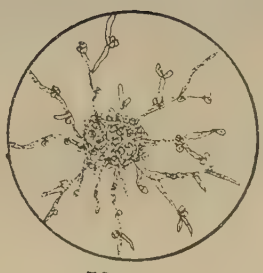
VIII

IX

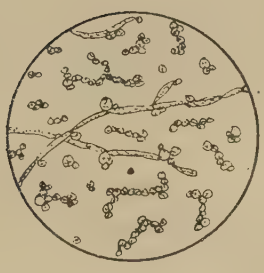


X

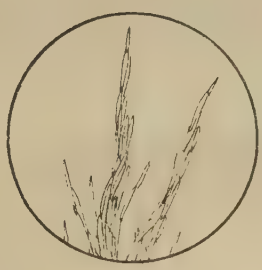
XI



XII



XIII



XIV

I. Bouillon peptoné, après 15 jours.
II. Bouillon peptoné après 3 mois.
III. Lait pur.
IV. Lait coagulé.
V. Sérum ordinaire.
VI. Sérum de vacciné. Agglutination.
VII. Liquide de Raulin ordinaire.
VIII. Lquide de Raulin modifié.
IX. Liquide de Naegeli saccharosé.
X. Gélatine neutre.
XI. Gélose maltosée.
XII. Colonie étoilée sur sérum coagulé.
XIII. Carotte cuite.
XIV. Carotte, une des pointes de la culture.

(Grossissement 375, object. 4^{mm} Spencer, ocul. 6 ×)

ACTION SUR LES SUCRES

TEMPS	GLUCOSE		SACCHAROSE		LACTOSE		MALTOSE		MANNITE	
	N° 1	N° 2	N° 1	N° 2	N° 1	N° 2	N° 1	N° 2	N° 1	N° 2
12 h.	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
24 h.	+	++	+	0	0	0	+	+	0	0
48 h.	+	++	++	+	0	0	+	++	0	0
Gaz	+	+	0	0	0	0	+	++	0	0

CHAPITRE VI

Pouvoir Pathogène

L'*Endomyces albicans*, agent pathogène spécifique de la maladie désignée cliniquement sous le nom de muguet, ne borne pas son action sur l'organisme à la production d'une stomatite crémeuse, observé chez les enfants et les vieillards, chez les cachectisants et les sujets affaiblis par une autre affection grave (typhoïde, diphtérie, etc...).

Cette localisation buccale, bien qu'étant la plus fréquente, peut être accompagnée par d'autres manifestations sur un point quelconque de l'organisme, ayant pour cause le même parasite. Enfin on a constaté que le champignon du muguet se conduisait chez l'homme ainsi que chez les animaux de la même manière que certaines bactéries, produisant des lésions viscérales variées et une mycose en tout point semblable à une maladie infectieuse.

Ces diverses propriétés ont déjà été étudiées au siècle dernier, et nous allons donner par un court historique

de la question, les différentes étapes des travaux sur l'action pathogène du parasite.

En 1858, Delafond (22) avait produit un muguet expérimental chez la brebis, et Gubler (32) avait trouvé le champignon sur le sein d'une nourrice allaitant un enfant atteint de l'affection, il ne sait pas lequel des deux sujets avait contaminé l'autre. Ce même auteur signale encore un cas de muguet du larynx.

Zenker (83), en 1861, en faisant l'autopsie d'un homme mort d'une hémiplégie droite et atteint de muguet buccal, trouve dans l'hémisphère gauche du cerveau, un grand nombre de petits abcès miliaires. A l'examen du pus on trouve l'*Endomyces albicans*. Il conclut en disant que le parasite ayant pénétré dans les vaisseaux a été charrié dans le torrent circulatoire, et a pu ainsi former des abcès métastatiques dans la pulpe cérébrale.

Wagner (80), en 1868, trouve les filaments du muguet dans les ramifications vasculaires de l'œsophage. L'année suivante, Parrot (52) retrouve le champignon dans l'estomac et le gros intestin. Mais il n'y forme pas, d'après cet auteur « un muguet stomacal » avec plaques crémeuses, les lésions sont plus profondes, le parasite s'introduit dans la muqueuse, traverse le derme et peut provoquer des ulcérations. Il le signale encore dans les nodules pulmonaires, chez les athrepsiques.

Haussmann (34) observe un cas de muguet sur le vagin d'une femme enceinte.

Les inoculations expérimentales pratiquées en 1877 par Grawitz (28) sur des lapins, lui permettent de constater l'augmentation de virulence de l'*Endomyces albicans*

lorsqu'on le cultive sur des milieux sucrés. Il provoque le muguet chez de jeunes chiens, en leur faisant avaler le *Mycoderme* de la choucroute, qu'il avait cultivé sur gelée de groseille. C'est sur cette constatation qu'il se base pour prétendre que ces deux parasites sont identiques.

C'est Ribbert (61), en 1879, qui chez un enfant nouveau-né, trouve le muguet dans la gorge, le pharynx, l'œsophage, le larynx et les cordes vocales. A l'autopsie il voit un cerveau entièrement parsemé de petits abcès, comme dans les cas de granulie, et l'examen du pus y fit trouver des filaments du parasite.

Damaschino (21), en 1880, parle du muguet œsophagien, et Bompard (9) signale un cas de muguet grave et tenace chez un homme ayant eu une hémorrhagie cérébrale. « Pendant une période de sept mois, cet homme est pris de muguet qui ne cède que difficilement au traitement local, et reparaît dès que celui-ci est interrompu ».

En 1882, Tordeus (76), dans sa thèse sur le muguet des nouveau-nés, observe que la virulence de l'*Endomyces albicans* augmente par le passage successif dans plusieurs organismes humains. C'est ainsi que pendant les épidémies de muguet dans les hôpitaux d'enfants, les premiers cas ne présentent pas de gravité, et rétrocèdent facilement sous l'influence du traitement, tandis que les cas qui suivent sont tenaces et produisent des troubles beaucoup plus importants.

Klemperer (37), en 1885, pratique des injections intra-veineuses de cultures pures sur des jeunes chiens. Il provoque ainsi une infection générale amenant la mort rapidement, et montrant des lésions et des abcès dans

différents organes, en particulier le rein, la rate, le cerveau.

En 1887, Plaut (55) injecte du Monilia candida recueilli sur du bois pourri et fait ainsi apparaître le muguet du jabot des poules et des pigeons. Deux ans plus tard, Heller (35) étudie le muguet du larynx et des cordes vocales. Pour lui, le parasite pénètre dans le tissu conjonctif et peut même occasionner des ulcérations. Il constate que chez un enfant mort de diphtérie et porteur d'un ulcère gastrique, cette dernière lésion avait été provoquée par les filaments du champignon. Ces différents accidents sont dus au mécanisme par lequel le parasite pénètre dans les vaisseaux. Les filaments entrent et traversent de part en part les ramifications vasculaires ; à cet endroit, une thrombose peut se produire. Les chances d'une métastase sont ainsi diminuées, mais par contre la lésion locale ne tarde pas à se montrer.

Roux et Linossier (44), en 1889 et 1890, étudient sur des lapins la mycose expérimentale due au champignon du muguet. Ils injectent dans les veines une culture pure d'*Endomyces albicans* et produisent une infection presque toujours mortelle. Ils observent des troubles nerveux : hémiplégies, paralysies, contractures. Les lésions viscérales se trouvent localisées surtout dans les reins et le cœur, parfois aussi le foie, la rate et les poumons. Tous ces organes présentent de petits abcès, et lorsqu'on ensemence le pus ainsi formé, sur des milieux appropriés, on obtient des cultures pures du parasite. Ils retrouvent également des formes levure dans le sang des animaux ayant servi à leurs expériences.

Schmorl (67) trouve l'*Endomyces albicans* dans les abcès du rein d'une malade morte de fièvre typhoïde, et il signale l'action des autres microbes associés qui préparent le terrain d'invasion en affaiblissant l'organisme.

En 1891, Giulini (26) le découvre localisé à l'anus et à la vulve. L'année suivante, Roux et Vallat (64) déclarent que dans les fausses membranes, au cours de la fièvre typhoïde, on pouvait déceler le champignon du muguet.

Puis, en 1893, Troisier et Achalme (77) signalent un cas d'angine pseudo-membraneuse cliniquemnt semblable au muguet, où ils ne trouvent que la forme levure seule. Grasset (27) fait des séries d'injections à des lapins. Il les inocule sous la peau, dans les veines et dans le péritoine. Il emploie différents échantillons de muguet buccal et, de ce fait, obtient des résultats très variables. Quand on inocule des doses identiques de différents muguets, à plusieurs animaux, les résultats ne sont pas les mêmes. Une culture injectée sous la peau peut déterminer un abcès local, tandis que si on l'introduit dans la circulation, elle n'aménera aucune lésion. Réciproquement un muguet produisant une mycose grave par sa présence dans le sang, ne donnera rien par injection sous-cutanée. Il signale la fièvre pendant toute la durée de la maladie, et la rapidité de l'infection ainsi que le nombre des lésions organiques sont en rapport direct avec les doses de culture employées. Il remarque, en outre, la présence constante du streptocoque et du staphylocoque associés à l'*Endomyces albicans*.

En 1895, Stoos (72) montre qu'avant l'apparition des

plaques du muguet, il se produit sur la muqueuse une stomatite érythémateuse causée par les germes habituels contenus dans la cavité buccale. Cette préparation du terrain est nécessaire à l'invasion du parasite. En effet, une culture pure de muguet ne produit rien sur une muqueuse saine, mais si l'on y pratique une légère érosion, une éruption se produira en 48 heures. Il signale aussi les troubles nerveux occasionnés par la maladie.

La même année, Charrin (17), puis Ostrowski (51) étudient « l'Oïdium albicans, agent pathogène général ». Le parasite, selon eux, agirait par ses sécrétions. Ils ont pu « à l'aide de ces sécrétions, faire varier la température, la composition des urines, amener la mort ». Il intervient également par un processus d'auto-intoxication « en ce sens qu'en lésant les viscères, en particulier le rein, l'intestin, souvent d'une manière intense, il y a rétention relative d'une série de toxiques ». Ils ont obtenu une immunité valable en inoculant des doses successives d'un virus vivant, mais faible, par voies intra-veineuses. Ostrowski affirme que les injections sous-cutanées de cultures virulentes ne donnent aucun résultat. De même, d'après lui, les injections intra-péritonéales « ne provoquent ni collection purulente, ni généralisation du muguet. Tout ce qu'on observe, c'est un peu de péritonite locale adhésive qui n'incommode en rien l'animal en observation ».

Teissier (74) pratique des inoculations intra-pleurales. Les animaux meurent entre 4 et 6 jours, avec des lésions inflammatoires de la plèvre, du péricarde et du péritoine.

En 1896, Roger (63) fait la sérologie de l'*Endomyces*

albicans. Il observe dans le sérum des vaccinés, une agglutination des formes levure et des filaments. Il la compare à celle qui se produit quand on cultive des microbes dans le sérum des animaux vaccinés contre ces germes. Il établit un rapprochement entre « l'oïdo-mycose et les infections bactériennes ». « Dans les deux cas, on arrive par des doses progressives à rendre les animaux plus ou moins réfractaires ; dans les deux cas la vaccination provoque des modifications semblables du sérum : ce liquide devient un mauvais milieu de culture, il entrave le développement, modifie la morphologie des éléments végétaux, et détermine leur agglutinement ».

Monnier (49) fournit à Pineau (54) le sujet de sa thèse, en 1898. Il s'agit d'un cas de mort par tuberculose pulmonaire, avec épilepsie jacksonnienne et hémiplégie motrice du côté droit. L'autopsie montre un abcès du lobe occipital gauche du cerveau. Le pus ne contenait pas de bacilles tuberculeux, mais des streptocoques, des staphylocoques et des filaments longs et ténus. Après culture, il a pu conclure que : « l'abcès avait été produit par l'Oïdium albicans, auquel sont venus ultérieurement s'associer et le steptocoque et le staphylocoque. Il s'agit en un mot d'un cas de mycose cérébrale avec symbiose bactérienne ».

De Stoecklin (71), en 1898, étudie un parasite semblable à celui du muguet et trouvé sur des malades atteints d'angines banales ou diphtériques. Ce champignon isolé et inoculé à des animaux, ne produisait aucune lésion locale ni infection généralisée. Tout porte à croire que cet auteur se trouvait en présence d'une race spéciale

d'*Endomyces albicans* qui ne possédait pas les mêmes caractères que ceux observés avant lui. Il signale, en outre, que par son association avec d'autres microbes, en particulier le bacille de Lœfler, l'action sur l'animal est fort différente. En effet, alors qu'en injectant séparément sur deux sujets, le champignon du muguet ou le bacille diphtérique à des doses insuffisantes pour entraîner des accidents, il suffit d'inoculer ces deux germes associés, même à des doses moindres, pour obtenir des lésions mortelles. Il en conclut qu'entre la diphtérie et le muguet « il n'y a pas antagonisme, mais synergie, c'est-à-dire : association avec augmentation de virulence extrêmement notable. Le saccharomyces albicans a donc besoin, pour pouvoir se maintenir dans l'organisme et vivre à ses dépens, du concours de la diphtérie ».

Le bacille agit par ses toxines qui modifient le chimiotactisme et la phagocytose, et favorise ainsi la pénétration et l'extension du champignon.

Noisette (50) l'année suivante, compare le résultat de ses expériences sur le pouvoir pathogène du parasite, avec ceux de ses prédécesseurs. Son travail peut être résumé ainsi :

1° Le saccharomyces albicans des plaques de muguet est pathogène, tandis que celui des angines est dépourvu de virulence.

2° Par des passages successifs à travers les animaux, on peut exalter la virulence du champignon.

3° Les lésions varient avec les échantillons employés.

4° Dans certains cas il provoque une septicémie mortelle, sans qu'il y ait de lésions à l'autopsie.

5° On vaccine les animaux par des inoculations à doses progressivement croissantes.

6° Le parasite, à la manière des bactéries, agit par ses toxines qui provoquent des modifications humorales et peuvent conférer à l'animal une immunité artificielle.

7° Le pouvoir agglutinant du sérum des animaux vaccinés peut servir à faire le séro-diagnostic de l'affection.

Mlle Daïrenva (20), en 1899, démontre que l'*Endomyces albicans* détruit les cellules en y pénétrant sous forme de filaments et en s'y multipliant sous forme de globules. « La destruction des cellules est l'effet du mode de nutrition normal de l'*Endomyces* ». Les filaments pénétrent spontanément dans les vaisseaux ; tantôt ils les traversent sans se détacher et déterminer des thromboses, tantôt ils émettent des globules qui bourgeonnnent dans le plasma et peuvent être entraînés par le torrent circulatoire. Les globules peuvent demeurer vivants à l'intérieur des phagocytes et être véhiculés par eux.

En 1900, Vuillemin (82) signale un cas de saccharomycose humaine, et l'année suivante, dans une affection buccale identique au muguet, il trouve un *Blastomycète* qui est différent de l'*Endomyces albicans* et du *Saccharomyces anginae* de Troisier et Achalme (77).

Sallet (65), en 1902, en étudiant la flore mycosique des cavernes pulmonaires tuberculeuses, trouve dans certains cas, un champignon présentant des asques et des ascospores identiques à l'*Endomyces albicans*.

Les travaux de Widal, Sicard et leurs élèves montrent qu'on n'observe pas d'agglutination supérieure à 1/40 ou 1/50 avec le sérum des malades, ou les cultures de l'*En-*

domyces. Mais ce même sérum agglutine des spores du *Sporotrichum Beurmani*, à 1/100 ou même à 1/150. Une émulsion d'*Endomyces albicans* fixe le complément en présence des sujets sporotrichosiques et actinomycosiques, et réciproquement. Enfin on peut utiliser la réaction de fixation pour faire le diagnostic de l'affection, en mettant en présence du sérum de malade avec des cultures de muguet.

M. le Professeur Sartory (66) a bien voulu nous communiquer le résultat de ses recherches sur la toxicité du champignon. Il a observé que le muguet intestinal se montrait toujours plus sévère pour les animaux de laboratoire que le muguet stomacal ou buccal.

Cette toxicité n'était que passagère, car en ensemençant le muguet intestinal dans différents milieux de culture (bouillon, carotte, etc...), le parasite revenait bien vite à une toxicité moindre ou égale à celle des muguets de provenances différentes.

En 1911, Poenaru (56) constate que les porcs peuvent contracter le muguet. Le saccharomyces albicans isolé des produits pathologiques de ces animaux est capable de provoquer une saccharomycose expérimentale par injection intra-péritonéale au lapin.

Castellani (16) trouve à Ceylan des bronchites simulant la tuberculose. Ce sont des broncho-mycoses tropicales dues à des champignons ayant une morphologie semblable à celle du parasite du muguet, mais en différant par leurs caractères culturaux. Il a trouvé jusqu'à cette époque 22 races d'Endomyces analogues à l'*Endomyces albicans*.

En 1913, Beauverie et Lesieur (6) trouvent une variété spéciale d'Endomyces, isolée d'un exsudat pseudo-membraneux pharyngien et du sang d'une malade atteinte d'une septicémie mortelle.

Thiry (75), en 1914, signale des cas de muguet spontané chez les singes.

De Mello et Paes (47), en 1919, trouvent à Nova Goa (Indes portugaises) un champignon voisin de l'*Endomyces albicans*, dans les crachats d'un homme asthmatique depuis 10 ans.

Une autre race de parasite est signalée par Senez (68), en Argentine, dans les crachats d'un malade considéré comme tuberculeux. Contrairement aux races déjà connues, cet Endomyces, dans les cultures, a montré une aversion pour les milieux acides.

Expériences personnelles

Aux nombreux travaux qui ont été faits avant nous, nous avons voulu apporter une contribution personnelle.

Nous nous sommes servis de deux échantillons du parasite. Le n° 1 provenait d'un isolement de l'*Endomyces albicans* d'une plaque de muguet. Le n° 2 nous avait été fourni par le Dr Boez de l'Institut d'Hygiène de Strasbourg. Le champignon avait été cultivé sur carotte et nous faisions une émulsion d'une parcelle de l'enduit crémeux formé après 5 jours, dans de l'eau physiologique.

Nous avions deux séries de quatre cobayes auxquels nous avons fait :

soit une injection sous-cutanée,

soit une injection intraveineuse,

soit une injection intrapéritonéale.

soit une ingestion par mélange aux aliments.

Voici les résultats obtenus :

Echantillon n° 1. — a) Cobaye pesant 280 gr. inoculé de 1 cc. 5 de culture sur la face interne de la cuisse droite. Le lendemain l'animal paraît abattu, les jours suivants il présente de l'amaigrissement, de l'inappétence. Il se remet progressivement et au bout de 8 jours semble complètement remis. A aucun moment il n'a présenté d'abcès local ou de gonflements ganglionnaires. Sacrifié après 15 jours, l'autopsie ne nous a pas permis de déceler de lésions.

b) Cobaye pesant 255 gr., inoculé de 1 cc. de culture dans la veine jugulaire externe. Il meurt au bout de 28 heures. A l'autopsie on trouve des petits tubercules dans le rein et la rate.

c) Cobaye pesant 310 gr., inoculé de 1 cc. 5 de culture dans le péritoine. Deux jours après on constate une petite rougeur et de la tuméfaction à l'endroit où l'on a pratiqué l'injection. L'état général est stationnaire. Sacrifié après 6 jours, nous n'avons pas trouvé de lésions.

d) Cobaye pesant 280 gr. On lui fait manger, mélangé à du son, des morceaux de carottes sur lesquels se trouve une abondante culture du parasite. Pendant deux jours, un peu d'inappétence et de la diarrhée, perte de poids (40 gr.). Par la suite, nous n'avons rien remarqué dans l'état général.

Echantillon n° 2. — a) Cobaye pesant 270 gr., inoculé sous la peau de 1 cc. 5 de culture, il meurt au bout de 3

jours après avoir présenté de la paralysie des membres. L'autopsie ne montre qu'un petit abcès au point d'inoculation.

b) Cobaye pesant 245 gr., reçoit une injection intra-veineuse de 1 cc. de culture. Il meurt au bout de 8 heures, après avoir paru excité et inquiet de la 2e à la 3e heure. Aucune lésion à l'autopsie.

c) Cobaye de 315 gr., recevant 1 cc. 5 de culture dans le péritoine. L'animal continue à se bien porter et n'a pas paru incommodé de l'injection.

d) Cobaye de 260 gr., auquel on fait manger de la culture pure sur carotte. Diarrhée le jour même. Aucun autre symptôme.

Il résulte de ces expériences que nos cultures d'*Endomyces albicans* étaient pathogènes pour le cobaye, surtout en injections intra-veineuses. Les injections sous-cutanées, mortelles dans un cas, ont produit quelques troubles dans l'autre. Enfin l'ingestion du parasite ou son introduction dans le péritoine ont eu peu ou pas d'action sur nos animaux.

Conclusions

Avant d'entreprendre nos recherches sur l'*Endomyces albicans*, nous nous étions efforcés de consulter la plus grande partie des auteurs qui l'avaient étudié avant nous.

De l'ensemble de leurs observations nous nous étions fait sur le parasite l'idée suivante : Le champignon du muguet se trouve fréquemment dans diverses affections, mais il en existe un grand nombre d'espèces qui diffèrent les unes des autres par leurs formes, leurs réactions biologiques et leur pouvoir pathogène. Il n'y a donc pas un champignon du muguet, il y en a plusieurs races.

Nous basant sur cette idée de la pluralité du parasite, nous avons recueilli le plus grand nombre d'échantillons possible.

A la clinique infantile de l'hôpital de Strasbourg, nous avons prélevé :

18 échantillons de muguet buccal.

1 échantillon de muguet stomacal.

De plus, le Dr Boez, de l'Institut d'Hygiène, a bien voulu nous fournir 1 échantillon d'*Endomyces albicans* dont l'origine n'était pas connue.

A la suite de nos observations sur ces 20 muguets différents, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Tous nos échantillons nous ont permis de constater la présence constante des deux éléments du parasite : forme filamenteuse, forme levure.

2° Nous avons trouvé des chlamydospores et des globules internes, mais jamais nous n'avons trouvé les asques de Vuillemin.

3° La cytologie de tous nos champignons nous a montré tous les éléments bien décrits par Pénau : noyau, corpuscules métachromatiques, formations basophiles.

4° Les cultures de tous nos échantillons nous ont donné des réactions identiques, sans que les petites différences notées aient été suffisantes pour nous permettre de croire à la présence de plusieurs variétés.

5° Le pouvoir pathogène et les inoculations nous ont amené à des conclusions semblables.

6° Nous pouvons donc affirmer que pendant une période de temps déterminée, et dans un même endroit, le champignon produisant le muguet appartient à une seule espèce.

La variété que nous avons étudiée et décrite, est bien celle qui doit évoluer actuellement dans notre région. Nous admettons volontiers, avec d'autres auteurs, qu'il en existe de nombreuses autres race, mais nous sommes convaincus que les caractères généraux qu'ils présentent ne diffèrent pas sensiblement de ceux de l'*Endomyces albicans* que nous avons recueilli et étudié.

Vu et bon à imprimer,
Strasbourg, le 24 février 1923,
Le Président de la Thèse,
A. SARTORY.

Vu et approuvé,
Strasbourg, le 26 février 1923,
Le Doyen,
F. JADIN.

Vu et permis d'imprimer,
Strasbourg, le 1er mars 1923,
Le Recteur de l'Académie,
S. CHARLÉTY.

Bibliographie

1 Achalme. — Le champignon du muguet. — *Gazette des Hôpitaux*, Paris, N° 49, 1891.

Acton. — Analogie de l'Endomyces tropicalis et de l'Endomyces albicans. — *Indian journal médical researchs*, T. VI, p. 591-600, 1919.

3 Audry. — Sur l'évolution du champignon du muguet. — *Revue de médecine*, 1887.

4 Baginsky. — Ueber Soorculturen. — *Deutsche médicin. Wochenschrift*, 1885.

5 Bazin. — Leçons théoriques et cliniques sur les affections cutanées parasitaires, 1858.

6 Beauverie. — Thèse de sciences naturelles, Lyon, 1900.

Beauverie et Lesieur. — Variété d'Endomyces albicans isolé d'un exsudat ps. membr. — *Journal de phys. et pathol. génér.*, T. XIV, N° 5, 1912.

7 Berg. — Ueber die Schwaemmchen bei Kindern. — Brêmen, 1842.

8 Bodin. — Champignons parasites de l'homme (p. 185-195), 1902.

9 Bompard. — Etiologie du muguet. — *Thèse Paris*, 1880.

10 Bouchard. — Bulletin général de thérapeutique, CXIX, p. 241, 1890.

11 Boulanger. — Sur le polymorphisme du genre Spo-

rotrichum. — *Revue générale de botanique*, T. VII, 1895.

12 Bourguignon (et Mme). — Formes microbiennes du muguet. — *C. R. Société de Biologie* 20 mai, 24 février, 22 juillet 1905.

Bourguignon. — Formes microbiennes du champignon du muguet. — Thèse Paris, 1906.

13 Busse. — Ueber Saccharomycosis hominis. — *Virchow's Archiv*, 140, p. 23, 1895.

14 Burckhardt. — Ueber Soor und den dieser Krankheit eigenthümlichen Pilz. — *Charité Annalen*, 1864.

15 Casagrandi. — Sui terreni culturali per la ricerca dei saccharomiceti. — *Riforma médicale*, p. 163, 1897.

16 Castellani. — Tropical Bronchomycosis. — *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1911.

Castellani. — *Centralblat für Balster.*, T. LVIII, f. 3, 1911.

Castellani. — Différentes espèces de muguet. — *Annales de l'Inst. Past*, T. XXX, 1916.

Castellani. — The étiology of thrush. — *Journal of tropical Méd. and Hyg.* t. XXIII, p. 17, 22, 1920.

17 Charrin. — L'oïdium albicans, agent pathogène général. — *Sem. médicale*, n° 29, 1895.

18 Charrin et Ostrowski. — L'oïdium albicans ag. path. génér. — *Soc. Biologie*, n° 25, p. 743, 1896, et *Soc. Biologie*, XXII, p. 1234, 1895.

19 Cohendy. — Traitement du muguet chez les nouveau-nés, 1899.

20 Daïreuva (Mlle). — Rech. sur le ch. du muguet. — *Thèse Nancy*, 1899.

21 Damaschino. — Maladies des voies digestives. Paris. 1880.

22 Delafond. — *Gazette hebdomadaire*, 1858.

23 Duguet. — Du muguet dans la fièvre typhoïde, 1882.

24 Fraser et Welsford. — Further contribution to the cytologie of the Ascomycètes. — *Annals of Botany*, XXII, 1908.

25 Galli-Valerio. — Sur une variété d'Oïdium albicans. — *Arch. de Parasit.* T. I, n° 4, p. 572, 1898.

26 Giulini. — Soor der Vulva. — *Centralb. fur Gynakol.*, 1891.

27 Grasset. — Etude d'un ch. parasite de l'homme. — *Arch. de méd. exp.*, 1893.

Grasset. — Etudes sur le muguet. — *Thèse Paris*, 1894.

28 Grawitz. — Beitrage zur syst. Bot. der pflanzlichen Parasiten. *Virchow's Arch.*, 1887.

Grawitz. — Die Stellung des Soorpilzes in der Mykologie des Schwammpilze. — *Virch. Arch.*, 1887.

— Ueber Schimmelmeg in thierisch. Org. — *Virch. Arch.* 1877.

29 Gruby. — Rech. anat. sur un crypt. qui constitue le vrai mug. des enf. — *C. R. Ac. des Sc.*, T. XIV, 1842.

30 Gueguen. — Bulletin soc. mycol. de France, 1904.

Gueguen. — Les ch. paras. de l'homme et des animaux. — *Th. Paris* (p. 117 à 127), 1904.

31 Guilliermond. — Rech. cytol. sur les levures et quelques moisissures à forme levure. — *Th. Paris*, 1902.

— Résumé dans *Revue génér. de Botanique*, t. XV, 1903.

— Recherches cytolog. et taxinom. sur Endomycétées. — *Rev. Gen. Bot.*, t. XXI, 1909.

— *C. R. Ac. des Sc.*, T. CXLVII, p. 1329, et T. CXLVIII, p. 941, 1903.

— Nouvelles recherches sur la cyt. des levures. — *C. R. Ac. des Sc.*, t. CI, 1910.

32 Gubler. — Etude sur l'orig. et le dével. du muguet. — *Mém. Ac. de Méd.*, T. XXI, 1858.

Guiart. — Les métastases du muguet. — *Revue de médecine*, oct. 1911.

33 Guimbretière. — Essai sur l'angine pseudo-memb. due au muguet. — *Thèse de Toulouse*, 1896.

34 Hausmann. — Die Parasiten der weiblichen Gechlechts organe. — Berlin, 1870.

35 Heller. — Tageblat der 62 Versamml. deut. Naturforscher und Aerzte, p. 342, 1899.

— Beitraege zur Lehre vom Soor. — *Deut. Arch. fur Klin. Méd.*, T. 55, p. 123, Leipzig, 1895.

36 Kehrer. — Ueber den Soorpilz. — *Eine méd. bot. Studie*, 1883.

37 Klemperer. — Ueber die Natur des Soorpilzes. — *Centralb. f. Klin. Méd.*, N° 50, p. 849, 1885.

— Ueber den Soorpilz. — *Inaug. dissert. Berlin*, 1886.

38 Kohl (G.). — Die Hefepilze. — Leipzig, 1908.

40 Langenbeck. — *Froriep's Notizen*, 1839.

41 Langerhaus. — Ein Fall von Soor der œsophagus. — *Virchow's Arch.*, 1887.

42 Laurent. — Observ. sur le ch. du muguet. — *Bull. Soc. belge de Micros.*, T. XVI, N° 3, p. 14, 1890.

43 Lélut. — *Arch. génér. de méd.*, T. XIII, 1827.

44 G. Linossier et G. Roux. — Morph. et biol. du ch. du mug. — *C. R. Acad. des Sc.*, 1889.

— Sur la mycose exp. due au ch. du muguet. — *Lyon médical*, 1889.

— Rech. sur la morph. et la biol. du ch. du muguet. — *Arch. de Méd. exp.*, N° 2, p. 222, et N° 1, p. 62, 1890.

— Nutr. du ch. du muguet. — *C. R. Acad. des Sc.*, N° 7, p. 355, 1890.

45 Maire. — *Bull. de la Société mycol. de France*, T. XIV, 1898.

46 Marautonio. — Contributo allo biol. del fungo del mughetto. — Rome, 1893.

47 Mello (de) et A. Paes. — Variété d'End. albicans recueillie à Nova Goa. — *Bull. Inst. Past.*, 1919.

48 Meyer. — Unterschungen uber Verbreit. Morph. und Chemie des Volutins. — *Bot. Zeitung.*, 1904.

49 Monnier. — Général. du muguet. — *Gaz. méd. de Nantes*, 1897.

50 Noisette. — Rech. sur le ch. du muguet. — *Thèse Paris*, 1898.

51 Ostrowsky. — Infec. génér. causée par le ch. du muguet. — *Th. Paris*, 1896.

52 Parrot. — Muguet gastrique. — *Arch. de phys.*, T. II, 1869.

— Muguet du gros intes. — *Arch. de phys.*, T. III, 1870.

— L'Athrepsie, Paris, 1877.

53 Pénau. — Cytol. de l'Endomyces Albicans, *C. R. de l'Acad. des Sc.*, T. CLX, 1910.

— *Thèse doct. ès Sciences*, Paris, 1911.

54 Pineau. — Génér. du muguet chez l'homme. — *Th. Paris*, 1898.

55 Plaut. — Beitrage zur system. Stellung. der Soorpilzes in der Bot. Leipzig, 1885.

— Nener Beit. z. Syst. St. d. S. Leipzig, 1887.

56 Poenaru. — Le muguet des porcs. — *Bull. Inst. Past.*, 1911.

57 Porak. — Observ. d'une lésion parasit. de la langue chez le nouveau-né. — *Journ. des mal. cut.*, T. VIII, p. 20, 1896.

58 Quinquaud. — Nouv. rech. sur le muguet. — *Arch. de phys.*, 1868.

Rabinowitsch (Mlle). — Untersuchungen über path. Hefearten. — *Zeitsch. f. Hyg.*, T. XXI, 1896.

59 Rajat. — Etude morph. cyt. et critique du ch. du muguet. — *Thèse Lyon*, 1906.

Rajat et Peju. — Le parasite du muguet et sa place dans la classif. botan. — *C. R. Soc. de Biol.*, T. LXI, p. 617, 1906.

60 Rees. — Ueber den Soorpilz. Sitzb. der phys. med. Soz. zu Erlangen, 1877.

Rees. — Ist Soor und Kahmpilz identisch ? 1878.

61 Ribbert. — Ueber den Untergang path. Schimmelpilze im Organis. — *Tageb. der. 59 Versam. deut. Natur. und. Aerzte zu Berlin*, p. 203, 1886.

— Weitere Unterschung. über das Schicksal path. Pilze im Organ. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1885.

62 Robin. — Hist. nat. des vég. parasites de l'homme et des animaux, Paris, 1853.

63 Roger. — Sérologie de l'Oïdium albicans. — *Bull. méd.*, 55, p. 657, 1896.

— Modif. du sérum chez les anim. vacc. contre l'Oïdium albicans. — *Soc. biol.*, N° 24, p. 728, 1896.

— Les infections non bactériennes. — *Revue gén. des sciences*, p. 772, 1896.

Roger et Josué. — Alt. du rein dans l'oïdiomycose exp. — *Bull. de la Soc. anat.*, Paris, 1897.

Rosegarten. — Inaug. dissert., Kiel, 1878.

64 Roux et Vallat. — *Province médicale*, N° 49, 1892.

65 Sallet. — Les cavités pulmon. et leur flore mycosique. — *Thèse Bordeaux*, 1902.

66 Sartory. — Etude du muguet intestinal chez les nou-

veau-nés. — *C. R. Soc. de Biol.*, T. LXII, p. 207, 1907.

— Sur le polymorphisme du muguet. — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 176, 1907.

— Champignons parasites de l'homme et des animaux (fasc. 4), 1921.

67 Schmorl. — Ein Fall von Soormetastase in den Nieren. — *Centralb. f. Parasit.*, T. VII, p. 329 1890.

68 Senez. — *Bull. del Lab. de Bact. de Tucuman*, 1919.

69 Seux. — Rech. sur les maladies des enfants nouveau-nés, 1855.

70 Solltmann. — Soor. — *Enlenburg's Encyclop.*, 1890.

71 Stoecklin (de). — Rech. clin. et exp. sur le rôle des angines suspectes de dipht. — *Arch. de Méd. exp.*, N° 1, p. 1, 1898.

72 Stoos. — Untersuchung über den Soor des Mundes. — *Annales suisses des sciences méd.*, 1895.

73 Stumpf. — Untersuch. über die Natur des Soorpilzes. — *Centralb. fur Klin. Méd.*, 1886.

74 Teissier. — Angine ps. membran. prod. par le ch. du muguet. — *Arch. de méd. exp.*, 1895.

— Contr. à l'étude du ch. du muguet. — *Arch. de méd. exp.*, 1897.

75 Thiry. — Muguet spontané chez le singe. — *Arch. parasit.*, T. XVI, 1913.

76 Tordeus. — Essai sur le muguet des nouveau-nés, Bruxelles, 1882.

77 Troisier et Achalme. — Sur une angine parasitaire causée par une levure. — *Arch. de méd. exp.*, T. V, p. 29, 1893.

78 Valentin. — Ein Fall von Soor des Mittelohrs. — *Arch. f. Ohrenheilkunde*, T. XXVI, 1892.

79 Wager et Péniston. — Cytolog. observ. on the Yeast plant. — *Annals of Botany*, 1910.

80 Wagner. — Zur Kenntunis des Soors des Oesoph. — *Jahrb. d. Kinderheilk*, 1868. — *Union médicale*, 1869.

81 Vogel. — *Allgemeine Zeitung f. Chirur.*, 1842.

82 Vuillemin. — Les caract. spécif. ou ch. du muguet. — *C. R. Acad. des Sc.*, octobre 1898.

— Les formes du ch. du muguet. — *Revue Mycol.*, T. XXI, p. 43, 1899.

— Les bases act. de la syst. en mycologie, 1908.

— Les champignons, essai de classification. — *Encyclopédie scientifique*, 1912.

Vuillemin et Legrain. — Sur un cas de sacchar. humaine. — *Arch. de Parasit.*, T. III, N° 2, p. 237, 1900.

83 Zenker. — Soor in gehirnabcissen Berichte der gesell. fur. Naturk, 1861.

84 Ziegenhorn. — Versuche über Obschwâchung path. Schimmelpilze. — *Arch. fur. exper. Pathol.*, 1886.

85 Zopf. — Die Pilze. — Breslau, 1890.

86 Zuren. — Die Pflanzlichen Parasiten, 1889.

TABLE ANALYTIQUE

Pages

CHAPITRE 1. — *Historique du champignon du muguet* 7

CHAPITRE 2. — *Morphologie* 19

Examen d'un filament 23
Examen d'un globule 24
La spore externe 26
Le globule interne 29
L'asque de Vuillemin 30
Classification de l'Endomyces albicans ... 33

CHAPITRE 3. — *Technique.*

Examen direct sans coloration 34
Colorations vitales 35
Fixation 35
Colorations après fixation 36

CHAPITRE 4. — *Cytologie.*

Cytologie du filament 39
Cytologie du globule 43

CHAPITRE 5. — *Cultures.*

Isolement 46
1. *Milieux liquides* 48
a) Milieux artificiels 48
Bouillon peptoné 48
Bouillon glycosé 49
Bouillon lactosé 49

Décoction de pomme de terre ou de carotte 49
Eau de touraillons glucosée 49
b) Milieux naturels 50
Lait 50
Salive 51
Vin 51
c) Milieux chimiquement définis 52
Liquide de Naegeli sucré 52
Liquide de Raulin 53
2° *Milieux solides* 57
a) Milieux artificiels 57
Gélatine neutre 57
Gélatine glucosée 58
Gélose ordinaire 58
Gélose maltosée acide 58
b) Milieux solides naturels 59
Carotte cuite 59
Betterave 60
Pomme de terre 60
Sérum coagulé 60
Citron en tranche 60
Plâtre 60
Action sur les sucres 61

CHAPITRE 6. — *Pouvoir pathogène.*

Historique 65
Expériences personnelles 75

CHAPITRE 7. — *Conclusions* 78

Bibliographie 81

Limoges, Imp. Commerciale Perrette